

**Gestationsbedingte Veränderungen
des fibrinolytischen Potentials
im experimentellen Schock**

PETER TAUBER

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0020

Aus der I.Frauenklinik der Universität München
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. R. Kaiser

Gestationsbedingte Veränderungen
des fibrinolytischen Potentials
im experimentellen Schock

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Tauber

aus
München

1969

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.H.Ludwig
Mitberichterstatter: Prof. Dr.med.R.Kaiser
Dekan: Prof. Dr.med.dent.E.Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 20.1.1970



Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

A.	EINLEITUNG	
I.	Gestation und Fibrinolyse	2
II.	Schock	5
III.	Fragestellung	9
B.	METHODEN UND METHODENKRITIK	
I.	Blutuntersuchungen für das fibrinolytische Potential	10
	1) Profibrinolysin	10
	2) Antifibrinolysin	15
	3) Thrombelastogramm m_e	18
	4) Hitzefibrin	19
II.	Untersuchungen zur Dosierungsgröße des Kallikrein-Trypsin-Inaktivators	20
III.	Beeinflussung der Profibrinolysin-Bestimmungen durch den Kallikrein-Trypsin-Inaktivator	23
IV.	Behandlung der experimentell untersuchten Tiergruppen	25
V.	Histologische Verarbeitung	35
VI.	Statistik	38
C.	ERGEBNISSE	
I.	Ergebnisse der Blutuntersuchungen	41
	1) Tiergruppen K und G	41
	2) Das fibrinolytische Potential der Ratte nach experimentellem Schock	47
II.	Ergebnisse außerhalb der Blutuntersuchungen	66
	1) Überlebenszeit in der Klimakammer	66
	2) Makroskopische Beobachtungen an Organen	68
III.	Darstellung histomorphologischer Befunde nach experimentellem Schock	73
IV.	Zusammenstellung und Besprechung sämtlicher Ergebnisse	83
D.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	90
E.	ZUSAMMENFASSUNG	99
F.	TABELLEN (Einzelmeßwerte, Mittelwerte, Signifikanzberechnungen)	101
G.	LITERATURVERZEICHNIS	127

A : EINLEITUNG

I. Gestation und Fibrinolyse

Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett sind durch thromboembolische und hämorrhagische Komplikationen vermehrt belastet. Bereits im Verlauf regelhafter Gestationsperioden kann es zu Veränderungen im fibrinolytischen und thromboplastischen Potential kommen, die imstande sind, das normalerweise bestehende "hämostatische Gleichgewicht" (ASTRUP 1961) empfindlich zu stören. Hinsichtlich ihrer Kausalität treten zwei Momente hervor: Einmal der Reichtum an Aktivatoren der Gerinnung wie der Fibrinolyse in Uterus, Plazenta, Dezidua, Fruchtwasser und Retroplazentarblut, wobei eine Einschwemmung dieser Substanzen in den allgemeinen Kreislauf denkbar ist; zum andern eine in den letzten Monaten der Gravidität und unter der Geburt erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes, für die ein Anstieg der Thrombozyten, eine Erhöhung der Faktoren I (Fibrinogen), II (Prothrombin), VII (Proconvertin) und X (Stuart-Prower-Faktor) und entsprechende Veränderungen im Thrombelastogramm (verkürzte Reaktionszeit und Gerinnselformierungszeit, verbreiterte Maximalamplitude) beweisend sein sollen (ALEXANDER u.Ma. 1956, BELLER 1957, HUKU 1966, RUNGE und HARTERT 1957, SLUNSKY 1963, TALBERT u.Ma. 1964).

Die Rolle des fibrinolytischen Systems ist dabei nicht eindeutig geklärt; uneinheitlich sind ebenso die Angaben im Schrifttum. Zwar deuten mehrere Ergebnisse auf eine Verminderung der fibrinolytischen Aktivität hin, vornehmlich im 3. Trimenon (BIEZENSKI u.Ma. 1958, BELLER 1957, BRAKMAN 1966, GILLMAN u.Ma. 1959, NAIDOO u.Ma. 1960, SHAPER u.Ma. 1966), doch finden sich auch Hinweise für einen Anstieg (ELSNER 1957, HALBERSTADT 1968, NIESERT 1958, STAMM 1962). Dagegen fand NILSEN (1963) keine sicheren Veränderungen.

Für einzelne Komponenten des fibrinolytischen Systems besteht ebenfalls keine einhellige Meinung. Das isoliert bestimmte Profibrinolysin ist nach ELSNER (1957), PHIL-

LIPS u.Ma. (1958) und STAMM (1962) am Ende der Schwangerschaft um etwa ein Drittel erhöht. Auf ähnliche Ergebnisse kommt HALBERSTADT (1968). BELLER (1957) fand dagegen nur einen leichten Anstieg. Eine Verlängerung der Profibrinolysinzeit, gleichbedeutend mit der Verminderung des Profibrinolysins, beschreibt NIESERT (1958), während nach BRAKMAN (1966) und SHAPER u.Ma. (1965) der Profibrinolysinspiegel unverändert bleibt.

Das Antifibrinolysin nimmt nach Angaben von ELSNER (1957), PHILLIPS u.Ma. (1958) und STAMM (1962) gegen Ende der Schwangerschaft ab. Demgegenüber konnten BIEZENSKI (1960) und BRAKMAN (1966) keine Veränderungen in der antifibrinolytischen Aktivität finden. Eine Erhöhung des Antifibrinolysins wird von RUNGE u.Ma. (1957) und von NAIDOO u.Ma. (1960) beschrieben.

Nahezu übereinstimmend wird im Schrifttum der kontinuierliche Anstieg der Fibrinogen-Konzentration gegen Ende der Gravidität verzeichnet (BRAKMAN 1966, CLUMBURIDZE 1966, KAUR u.Ma. 1965, NIESERT 1956, PHILLIPS 1959, PORAI-KOSHITS 1965, RUNGE u.Ma. 1957, STAMM 1962, TODD u.Ma. 1965).

Für das Thrombelastogramm finden sich nur wenige Angaben. STAMM (1962) findet keine besonderen Veränderungen während der Schwangerschaft. Nach anderen Autoren kommt es zu einer Verkürzung der Reaktionszeit, der Gerinnselektionszeit und zu einer Verbreiterung der Maximalamplitude (BELLER 1957, HUKU 1966, RUNGE u.Ma. 1957).

Die Annahme der Entwicklung einer thrombophilen Diathese in der Schwangerschaft kann als gesichert gelten (ALEXANDER u.Ma. 1956, RAUSCHECKER 1966, RUCH 1968, TALBURN u.Ma. 1964). Der gleichzeitige Anstieg der fibrinolytischen Aktivität bzw. ein Abfall des Antifibri-

nolysins werden als biologisch sinnvolle Maßnahme zur Kompensierung der Hyperkoagulabilität gedeutet (STAMM 1962, RUNGE u.Ma. 1957). Die Möglichkeit einer erhöhten Frequenz thromboembolischer Komplikationen in der Schwangerschaft durch Verminderung der fibrinolytischen Aktivität bei gleichzeitigem Anstieg einiger Gerinnungsfaktoren fand BRAKMAN (1966) in klinischen Beobachtungen nicht bestätigt.

Das Verhalten des fibrinolytischen Systems wird offensichtlich auch von endokrinen Faktoren bestimmt. Ergebnisse aus gerinnungsphysiologischen Untersuchungen nach Verabfolgung oraler Ovulationshemmer konnten dies bestätigen. Dabei ließ sich eine erhöhte Gerinnungstendenz bei gleichzeitiger Steigerung des fibrinolytischen Potentials ablesen (Übersicht bei HALBERSTADT u.Ma. 1968).

Ob und inwieweit die genannten Veränderungen im dynamischen Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse als potentiell Vorzeichen einer zu erwartenden thromboembolischen oder hämorrhagischen Komplikation in der Gestationsperiode zu werten sind, ist noch ungeklärt; möglicherweise sind sie nur Ausdruck schwangerschaftsbedingter reaktiver Vorgänge und abhängig von der vegetativen Konstitution (STAMM 1962).

II. Schock

Bei der Entwicklung eines Schockzustandes stehen zwei Aspekte gleichermaßen im Vordergrund: Ein hämodynamischer und ein metabolischer. Nach heutiger Auffassung ist das Schockgeschehen nicht mehr allein von der Vasomotorik, also der nervalen Gefäßeinstellung, sondern mindestens ebenso vom Gefäßinhalt her bestimmt (M. SCHNEIDER 1964). Schock ist daher nicht immer nur ein Problem des Blutvolumens und des Blutdrucks, sondern wesentlich ein Problem der Durchblutung und des gestörten Stoffwechsels mit seinen generalisierten und organlokalisierten Folgen. Dementsprechend läßt sich eine verbindliche Definition des Schockgeschehens finden: Schock als akute hämodynamische Störung mit dermaßen herabgesetzter Kapillardurchblutung, daß es zur Gewebshypoxie mit funktionellen und morphologischen Veränderungen kommt (GELIN 1964, M. SCHNEIDER 1964).

Im Tierexperiment hat man bei unterschiedlicher Versuchsanordnung die Hämodynamik im Ablauf des Schockgeschehens veranschaulichen können (GELIN 1964, LASCH u. Ma. 1961, 1963, WIGGERS 1950).

Einer kurzdauernden initialen Phase des Blutdruckabfalls (Histaminfreisetzung, verminderter venöser Rückstrom, akuter Abfall des Herzminutenvolumens) wird durch periphere Vasokonstriktion (Adrenalinausschüttung, sympathikotone Reaktion) kompensatorisch begegnet (Stadium der Zentralisation). Bei Fortbestehen der Schockursache fällt in einer zweiten Phase der Blutdruck erneut ab, steigt nicht mehr an und die Tiere sterben im irreversiblen Schock (Stadium der Dezentralisation).

Absolutes Kriterium für die Irreversibilität des Schocks ist die bei noch normalem Blutdruck bereits einsetzende Verminderung der Sauerstoffaufnahme (Sauerstoffschuld). Sie ist Zeichen dafür, daß Teilgebiete des Organismus

in ihrer Sauerstoffversorgung reduziert bzw. von ihr ausgeschlossen sind. Die Ursache liegt im zunehmenden Auftreten von Mikrozirkulationsstörungen in der Kreislaufperipherie: Thrombozyten- und Erythrozytenaggregationen im Zustand der Peristase und Stase und intravasale Gerinnungsvorgänge verlegen die Endstrombahn und führen zu einer unzureichenden Durchströmung der einzelnen Organe.

So führt die Mikroembolisation durch Plättchen und Erythrozytenaggregate zur lokalen Anoxie mit Schädigung des Gefäßendothels. Die Folge sind sekundärer Plasmaverlust und vollständiger Strömungsstillstand.

Im Mittelpunkt der gestörten Wechselwirkung zwischen Gefäßwand und Gefäßinhalt stehen zweifellos die Veränderungen im hämostatischen Gleichgewicht. Es treten lokale und generalisierte Gerinnungs- und Fibrinolysevorgänge auf. LASCH (1967) betont die Entwicklung einer generalisierten intravaskulären Gerinnung (namentlich beim Endotoxinschock); dabei kommt es durch periphere Aktivierung der Gerinnung und durch Blockierung zellulärer Clearance-Mechanismen im RES, die zur Abräumung ständig anfallender Aktivierungsprodukte beitragen, über ein Verbleiben von Aktivatoren im Blut zur Hyperkoagulabilität mit Verbrauch wichtiger Gerinnungsfaktoren und von Thrombozyten. Das Ergebnis sind Nekrose und Blutung in allen Organen (Verbrauchskoagulopathie). Eine Beteiligung des aktivierten Hageman-Faktors an der peripheren Gerinnung ist nachgewiesen worden (RODRIGUEZ-ERDMANN und LASCH 1961). Nach Ansicht anderer Autoren soll die Gerinnung in der peripheren Strombahn durch Freisetzung von Plättchentrombokinasen aus den aggregierten Thrombozyten erfolgen (ASTRUP 1967).

LUDWIG (1968) hat durch Nabelschnurdrosselung im Tierversuch (experimenteller asphyktischer Schock) die enge Korrelation zwischen Blutazidose und gesteigerter fibrinolytischer Aktivität zeigen können. Es ist wahrschein-

lich, daß auch hier Aktivatoren des fibrinolytischen Systems in den allgemeinen Kreislauf gelangen und zur Störung der Gefäßwand-Schrankenfunktion beitragen. Der Gewebeaktivator der Fibrinolyse ist vor allem in Kapillaren und kleinen Venen lokalisiert; besonders reich sind die Endothelzellen der Venen (TODD 1958, 1959). Lokale Ischämie löst die Freigabe des Gewebeaktivators aus (KWAAN und ASTRUP 1967).

Das Nebeneinander von Gerinnung und Fibrinolyse und die zunehmende im Circulus vitiosus rückgeschlossene Aktivierung machen eine mögliche zentrale Kompensation unzureichend. Besondere Beachtung verdient dabei das Auftreten biologisch aktiver Polypeptide (Plasmakinine, Fibrinogenspaltprodukte) im Schockgeschehen. Sie wirken gefäßerweiternd, blutdrucksenkend, erhöhen die Kapillardurchlässigkeit und sind am Zustandekommen der Schocksymptome maßgeblich beteiligt (DINIZ und CARVALHO 1963, EISEN 1964, HABERMANN 1962, WERLE 1963). Die durch Versagen der Zirkulation gesteigerte fibrinolytische Aktivität führt zu Fibrin(ogen)spaltprodukten (EISEN 1964). Ihr Nachweis gelingt mit Hilfe immunoelektrophoretischer Methoden (MARX, WEINZIERL, SCHWICK und STÖRIKO 1963). LUDWIG (1968) fand sie im Nabelvenenplasma hypoxiegeschädigter Neugeborener.

Kinine sind dagegen auf Grund ihres raschen Abbaus durch Kininasen im Plasma nicht sicher nachweisbar. Der Gehalt an ihren Vorläufern, den Kininogenen, nimmt aber im Verlauf von Schockzuständen signifikant ab (GREEFF 1965, MEYER und WERLE 1964), ihre Umwandlung in Kinine wird angenommen. Sie wird aber auch bezweifelt (HABERMANN 1968). Die Freilegung der Kinine erfolgt durch proteolytische Enzyme (HABERMANN 1965). Aus den Untersuchungen von ROCHA e SILVA und ANTONIO (1960) sowie EDERY und LEWIS (1963) geht hervor, daß in geschädigten Geweben Kinine freigesetzt werden.

Offenbar ist auch Fibrinolysin zur Liberierung von Kininen imstande (HABERLAND und MATIS 1967, VOGT 1964).

Die Aktivierung des Kininsystems sowie die Steigerung der fibrinolytischen und thromboplastischen Aktivität bei der Entwicklung des Schockzustandes stehen nach den Vorstellungen von BACK (1966) in engen Wechselbeziehungen. Eine zentrale Funktion als potentiellcs Verbindungsglied scheint dabei dem aktivierten Hageman-Faktor zuzukommen (EDERY und LEWIS 1964, HOLEMANS und ROBERTS 1964, MARGOLIS 1963, RODRIGUEZ-ERDMANN und LASCH 1961).

Das stetig wachsende Verständnis um die Veränderungen in der terminalen Strombahn der Organe und um die Beteiligung enzymopathologischer Stoffwechselfvorgänge beim Ablauf eines Schockgeschehens forderten einen Wandel in der Anschauung einer wirksamen Therapie. Neben dem Einsatz sofort-antikoagulativer (Heparin) und Fibrinolyse-aktivierender (Streptokinase) Substanzen bei drohend oder manifest generalisierter intravasaler Gerinnung und der Verwendung synthetischer Fibrinolyseinhibitoren (EACA, PAMBA, AMCHA) bei pathologisch gesteigerter fibrinolytischer Aktivität hat die breit angelegte Enzym-inhibition Eingang in die Therapie deletärer Schockzustände gefunden. Die überragende Rolle fällt dabei dem plurivalenten Proteasen-Inhibitor Trasylol zu. Seine Hemmwirkung gegenüber der Aktivierung von Fibrinolyse und Gerinnung sowie der Kininfreisetzung und die Bedeutung seiner Gefäß- und Kreislaufwirkung hat in unzähligen Arbeiten ihren Niederschlag gefunden.

III. Fragestellung

Vergleichbare tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten gestationsbedingter Veränderungen hämostaseologischer Parameter während eines standardisierten Schockgeschehens liegen bisher nicht vor. Ebenso fehlen organmorphologische Äquivalentbilder von Schockfolgen an der nicht vorbehandelten Ratte und nach Einsatz des Proteasenhemmers Trasylol.

Aufgabe dieser Arbeit sollte sein, zu folgenden Fragen eine Klärung zu bringen:

- 1) Wie verändern sich die hämostaseologischen Parameter Profibrinolysin, Antifibrinolysin, Fibrinogen und Thrombelastogramm während der Gestationsperiode der Ratte?
- 2) Wie verhalten sich die genannten Parameter bei der nichtträchtigen und trächtigen Ratte nach experimentellem Schock?
- 3) Welche Tendenz zeigen die durch Schock veränderten Parameter bei Einsatz des Proteasenhemmers Trasylol?
- 4) In welchem Ausmaß tolerieren die Versuchstiere die Schockbedingungen mit und ohne Trasylol?

Die Befunde sollten durch makroskopische und histomorphologische Beobachtungen ergänzt werden. Es muß offenbleiben, inwieweit die tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden dürfen.

B : METHODEN UND METHODENKRITIK

I. Blutuntersuchungen für das fibrinolytische Potential

1) Profibrinolysin (PFL) nach WITTE-DIRNBERGER

Prinzip: Ausfällen der Euglobuline und Aktivierung des so angereicherten Profibrinolysins im zu untersuchenden Rattenplasma. Bestimmung an einem Standardgerinnsel aus Thrombin und Fibrinogen.

Die Methode musste abgewandelt werden, da wir an den Standardgerinnseln zunächst keine Lyse beobachten konnten. Dazu eine Anmerkung: Profibrinolysin-Bestimmungen aus reinem Rattenplasma zeigen nach Streptokinase-Zusatz keine Lyse (EICHENBERGER u.Ma. 1955, zit.n.STAMM 1962), da sich der zur Aktivierung des Profibrinolysins benötigte plasmatische Proaktivator-Aktivator-Komplex auf Grund seiner hohen Artspezifität durch Streptokinase nicht aktivieren lässt (STAMM 1962). In menschlichem Plasma kann dieser Komplex, dessen Existenz umstritten ist (DEUTSCH 1960), allerdings nach Streptokinase wirksam werden; das daraus entstehende Aktivator-Enzym (Lysokinase) ist wenig artspezifisch und deshalb imstande, auch heterologes, gering artspezifisches Profibrinolysin zu aktivieren.

Wir haben in unseren Untersuchungen diesem Umstand Rechnung getragen und die Aktivierung durch Zusatz des nötigen Komplexes aus unverdünntem Humanserum in Gang gesetzt. Ein ähnliches Vorgehen hat 1963 KALLER beschrieben. (Zum Mischungsverhältnis Rattenplasma -- Humanserum siehe weiter unten.)

Die Plasmaprobe bzw. das Plasma-Humanserum-Gemisch wurden bis zur Herstellung der Euglobulinlösung (nach max.4 Std.) bei + 4 °C im Kühlschrank aufbewahrt. Die Aktivierung erfolgte mit 5000 Ch.E.Streptokinase (Behring) pro 1 ml Puffer (Di-äthyl-barbitursäure) vom pH 7.6. Der Eintritt der Lyse wurde an den aufsteigenden Luftbläschen gemessen. Bei Doppelbestimmungen (aus

der Euglobulinlösung) und bei Doppelansätzen traten nur geringe Schwankungen auf; es konnte in der Regel darauf verzichtet werden. Zur Erstellung einer Eichkurve aus dem "Normalwert" wurden aus dem Plasma-Humanserum-Gemisch Verdünnungen hergestellt (75, 50 und 20% Gemisch). Zum Verdünnungsmodus siehe Seite 13. Die Zeitwerte werden in Minuten angegeben.

Humanserum

Es wurde von jungen, gesunden "Normal"personen gewonnen und- in kleinen Mengen aufgeteilt- bei -15 °C eingefroren aufbewahrt. In Simultanbestimmungen wurde es bei jedem Versuch auf seine fibrinolytische Eigenaktivität untersucht (Profibrinolysinbestimmung am Humanserum); die ermittelten Werte schwanken zwischen 150 und 225 sec., der Mittelwert beträgt 183 sec.

Ermittlung der optimalen Humanserum-Konzentration im Rattenplasma

Es war nötig, die gerade noch wirksame Menge Humanserum herauszuarbeiten. Sie sollte sich einerseits in Grenzen halten, um die vermehrte Einschleppung heterologer Proaktivatorbestandteile zu vermeiden, zum andern jedoch auch bei der stärksten Verdünnung (20% Plasma-Humanserum-Gemisch, 80% Pufferlösung) noch zu einer messbaren Fibrinolyse führen.

Dazu wurden die Plasmen zweier Kontrolltiere (nicht -trächtig, nicht vorbehandelt) mit unverdünntem Humanserum versetzt(in einer Konzentration von 2,5, 5, 10 und 15%), die entsprechenden Verdünnungsstufen (75, 50 und 20%) hergestellt und an den Gemischen und ihren Verdünnungen die Profibrinolysin-Zeiten gemessen. Die Werte sind in den folgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 1

Unverdünntes Plasma, veränderte Humanserumkonzentration

Kontr. Tier	Menge in ml		Humanserum Zusatz in %	PFL Zeit(min)
	Rattenplasma	Humanserum		
1	0.975	0.025	2.5	11.17
	0.95	0.05	5.0	8.83
	0.9	0.1	10.0	6.50
	0.85	0.15	15.0	5.25
2	0.975	0.025	2.5	10.83
	0.95	0.05	5.0	9.25
	0.9	0.1	10.0	6.92
	0.85	0.15	15.0	5.92

Bei den Humanserumzusätzen von 10 bzw. 15% treten in den gemessenen Profibrinolysinzeiten die Unterschiede nicht mehr deutlich hervor. Bei einem Zusatz von 2.5% erreichen die PFL-Zeitwerte hohe Zahlen. Offenbar wird hier nicht das gesamte erreichbare Profibrinolysin im Rattenplasma aktiviert.

Tabelle 2

Verdünnungsreihen, veränderte Humanserumkonzentration

Kontr.	Humanserum	Profibrinolysinzeiten(min)			
Tier	Zusatz in %	Plasma-Humanserum-Gemisch zu			
		100	75	50	20 %
1	2.5	11.17	14.50	21.25	keine Lyse ⁺)
	5.0	8.83	10.92	13.50	21.25
	10.0	6.50	9.83	11.67	22.50
	15.0	5.0	8.75	12.00	20.17
2	2.5	10.67	15.17	24.00	keine Lyse ⁺)
	5.0	9.25	11.50	14.17	22,42
	10.0	6.92	9.42	12.17	21,50
	15.0	5.92	8.17	11.83	22,17

⁺) nach 40 min.

In den hohen Verdünnungsgraden ist beim geringsten Pro-aktivatorzusatz (Humanserum 2.5%) keine Lyse mehr zu erzielen. Die Proaktivatormenge ist bereits so stark re-

duziert oder inaktiviert, dass das noch vorhandene Profibrinolysin nicht mehr ausreichend aktiviert werden kann. Die Zusätze von 10 bzw. 15% ergeben keine relevanten zahlenmäßigen Unterschiede.

Die Möglichkeit, das Rattenplasma ungemischt zu verdünnen und den Zusatz von Humanserum konstant zu halten, wird ebenfalls an 3 Kontrollplasmen untersucht. Es wurden dabei folgende Werte erhalten:

Tabelle 3

Verdünnungsreihen, konstante Humanserumkonzentration

Kontr. Tier	Profibrinolysinzeiten(min) Reines Rattenplasma zu				Humanserum Zusatz in %
	100	75	50	20 %	
1	9.83	8.33	9.67	10.67	5.0
2	11.50	8.67	nicht best.	10.92	5.0
3	8.42	9.58	12.83	9.33	5.0

Die resultierenden PFL-Zeitwerte verhalten sich vollständig indifferent und entsprechen in ihren Relationen nicht dem Grad der progredienten Verdünnungsstufen.

Wir sehen im Zusatz von 5% unverdünnten Humanserums zum unverdünnten Rattenplasma das für unsere Zwecke optimale Mischungsverhältnis. Für die Herstellung der Eichkurven wird dieses Gemisch verdünnt.

Verdünnungsmodus

Es wird in allen PFL -Bestimmungen das Plasma-Humanserum-Gemisch verdünnt. Als Verdünnungsmittel dient Di-äthyl-barbitursäure-Puffer vom p_H 7.6 . Es werden je 75,50 und 20 Teile des Gemisches mit Pufferlösung auf je 100 Teile aufgefüllt. Der 100% Wert wird am unverdünnten Gemisch bestimmt. Weiterbehandlung in der von WITTE- DIRNBERGER angegebenen Weise.

Zusammenfassung und Bemerkungen:

Sämtliche PFL- Bestimmungen dieser Arbeit wurden an einem Rattenplasma-Humanserum-Gemisch vorgenommen. Der Zusatz von unverdünntem Humanserum liefert den nötigen Proaktivator-Aktivatorkomplex, die für unsere Zwecke optimale Konzentration im Rattenplasma liegt bei 5%. Zur Aufstellung der Eichkurven wird dieses Gemisch verdünnt.

Die Geschwindigkeit der Lyse ist Ausdruck des gebildeten Fibrinolysins erst bei vollständiger Aktivierung des Profibrinolysins, vorausgesetzt, dass ein ausreichend reagibles Proaktivatorsystem vorliegt. Durch die Zugabe von Humanserum ist sicher auch humanes Profibrinolysin miteingebracht worden, das am Testgerinnsel wirksam wird; dieser Anteil bleibt jedoch immer in kleinen Mengen konstant und führt nur zu ständig gleichen unbedeutenden Veränderungen bei der Messung des absoluten Profibrinolysingehaltes im Rattenplasma.

Zur Beeinflussung der Profibrinolysinzeit-Bestimmungen aus Trasylol-haltigen Plasmen siehe Seite 23.

2) Antifibrinolysin (AFL) nach MARBET

Prinzip: Inkubation einer hochaktiven Standardfibrinolyse mit der zu untersuchenden Plasmaprobe zu gleichen Teilen (1 + 1).

Die Standardfibrinolyse (streptokinaseaktiviertes menschliches Zitratplasma, Ausfällen der Euglobuline am isoelektrischen Punkt bei p_H 5.2 bis 5.3) wurde ebenso wie das zur Herstellung eines Standardgerinnsels benötigte Rinderzitratplasma in kleinen Mengen abgeteilt und bis zum Verbrauch bei $-15^{\circ}C$ eingefroren. Die Messung der eingetretenen Lyse wurde zu dem Zeitpunkt vorgenommen, an dem der vorher auf das stabile Gerinnsel gestreute Sand zu Boden fiel. Diese "Antifibrinolysezeit" wird in Minuten angegeben.

Häufig fällt der Sand nicht schlagartig, sondern rieselt langsam zwischen Gerinnsel und Röhrchenwand zu Boden. Wir messen hier im Augenblick einer "sichtbaren" Lyse, d.h. beim deutlichen Aufklaren des Gerinnsels. Dauert dieser Vorgang länger als 30 Minuten, so wird diese Zeit zur weiteren Berechnung verwendet.

Im allgemeinen haben wir keine Doppelbestimmungen durchgeführt. Aus dem Rattenplasma wurde die "normale" antifibrinolytische Aktivität ermittelt und mit Hilfe einer Verdünnungsreihe eine Eichkurve aufgestellt.

Verdünnungsmodus

Verdünt wird die gebrauchsfertige Standardfibrinolyse mit dem angereicherten Profibrinolysin. Der 100 % Wert entspricht der Messung an unverdünnter Euglobulinlösung. Verdünnungsstufen 75, 50 und 20% gleich 75, 50 und 20 Teile Euglobulinlösung, auf 100 Teile ergänzt mit physiologischer Kochsalzlösung. Die verdünnten Lösungen bzw. die reine Euglobulinlösung werden mit dem unverdünnten Plasma inkubiert.

Nur so ließen sich verwertbare Ergebnisse erzielen. Antifibrinolysinbestimmungen am verdünnten Plasma führten zu unbefriedigenden Werten (Tabelle 4). Die erhaltenen Antifibrinolysinzeiten stehen dabei in umgekehrten Verhältnis zu ihren Verdünnungsstufen, d.h. der kürzeste Zeitwert tritt bei der stärksten Verdünnung auf.

Tabelle 4

Verdünntes Rattenplasma, unverdünnte Euglobulinlösung

Kontroll Tier	Antifibrinolysinzeiten (min)			
	100	P l a s m a 75	50	zu 20 %
1	10.25	8.42	7.92	6.58
2	9.08	8.17	7.33	6.92
3	10.25	9.25	9.00	8.92

Zwei Gründe könnten eine Erklärung geben:

- 1) Schon die bloße Verdünnung des Plasmas kann zum teilweisen oder vollständigen Verlust der Antifibrinolysinwirkung führen (MARBET 1958). Dadurch wird allein die Fibrinolysinlösung vermehrt reaktionsbestimmend.
- 2) Im verdünnten Plasma kann sich eine ungehemmte Fibrinolyse nur mehr gering ausbreiten (Mangel an Substrat) und die gemessene Restaktivität bleibt entsprechend hoch. Dies führt mit fortschreitender Verdünnung zu immer kürzeren Werten.

Zusammenfassung und Bemerkungen

Die antifibrinolytische Aktivität im Rattenplasma konnte in allen Fällen nach der angegebenen Methode bestimmt werden. Bei der Herstellung der Verdünnungsreihen für die Eichkurven der Normalwerte wurde die Euglobulinlösung verdünnt.

Antifibrinolysebestimmungen an humanem Plasma sind mit relativ großer Fehlerbreite belastet. (Teilaktivierung des PFL im Testplasma durch die Euglobulinlösung; Unterschiede im Fibrinogengehalt des Testplasmas). Da im Rattenplasma ein Proaktivator-Komplex in entsprechender Form nicht vorliegt, kann das Profibrinolyse in unseren Untersuchungen durch die Euglobulinlösung nicht aktiviert werden; die "Standardaktivität" wird also nicht verändert. Das Standardgerinnsel, an dem gemessen wird, bleibt jedoch nicht konstant, da mit dem Testplasma jeweils unterschiedliche Mengen an Fibrinogen eingebracht werden. Dadurch vermehrt sich also das Substrat, dessen gemessene Lyse die Antifibrinolysezeit darstellt.

Über Antifibrinolyse-Bestimmungen an Trasylol-haltigem Plasma siehe Seite 24 .

3) Thrombelastogramm (TEG) nach HARTERT

Verwendete Apparatur: Thrombelastograph der Firma
Hellige, Freiburg

Prinzip: Eine zylindrische Stahlcuvette, in der sich das zu testende System befindet, wird periodisch um eine senkrechte Achse hin und her gedreht. In die Cuvette hängt torsionselastisch ein zylindrischer Stahlstift, der zu Cuvettenboden und - wand konstanten Abstand hält. Beim Eintritt der Gerinnung entwickelt sich ein Fibrinnetz, dessen elastischer Widerstand zur Torsion des Stahlstiftes führt; die Drehungsgröße ist direkt proportional der Gerinnselverfestigung zwischen den Oberflächen. Die Veränderungen in der Drehbewegung werden über einen Spiegel reflektiert und bei gleichbleibender Geschwindigkeit photokymographisch aufgezeichnet.

Zur Auswertung werden registriert und gemessen:

Die Reaktionszeit (r), die Gerinnselbildungszeit (k), die maximale Thrombuselastizität (m_e) - berechnet aus dem maximalen TEG-Ausschlag von 120 mm; außerdem wird noch angegeben die Zeit, nach der m_e erreicht ist (vom Beginn der Registrierung an gerechnet) als " m_e nach min".

Es wurden in allen Fällen ausschließlich Nativblutthrombelastogramme angefertigt. Das Blut wurde durch einmalige Herzpunktion unter Sicht in Plastik-Einmalspritzen gewonnen und sofort in die vorgewärmten Cuvetten gebracht. Die Einfüllzeiten hielten sich unter 30 Sekunden, die Laufzeit des Thrombelastogramms betrug im allgemeinen mindestens 60 Minuten. Die Registrierung erfolgte unmittelbar nach dem Einfüllen.

4) Hitzefibrin nach SCHULZ

Prinzip: Ermittlung des zirkulierenden Fibrinogens. Erhitzen von 1.0 ml Zitratplasma (1:10) über 10 Minuten bei 56 °C (Wasserbad), Abkühlen, 10 Minuten Zentrifugieren. Das Zentrifugat wird am graduierten Nisselröhrchen in ml abgelesen und für die weitere Auswertung in KJELDAHL- Fibrinogen- Werte umgerechnet.

Bemerkungen:

Die Bestimmung ist einfach durchzuführen. Die Meß-ergebnisse sind dabei abhängig von Dauer und Geschwindigkeit der Zentrifugation. Wir haben einheitlich bei 2000 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Durch rasches Abkühlen des Plasmas unter fließendem Wasser ließ sich ein zusammenhängendes Zentrifugat (ohne störende Zwischenräume) erreichen.

Obwohl bei gleichzeitiger Bestimmung des Fibrinogens mit der Hitzefibrin- bzw. der KJELDAHL- Methode Schwankungen bis zu ± 50 mg% auftreten können (SCHWALM 1957), hielten wir die Hitzefibrinmethode für ausreichend genau, da weniger der absolute Meßwert als die Relationen der einzelnen Tiergruppen zueinander interessierten.

Fibrinogenspaltprodukte, die nach Schockexposition auftreten können, beeinflussen nach LUDWIG (1965) das Meßergebnis nicht.

II. Untersuchungen zur Dosierungsgröße des Kallikrein-Trypsin- Inaktivators; Hemmung der fibrinolytischen Aktivität im Lungengewebe.

Verwendete Methode: Rinderfibrinplatten nach ASTRUP u. MÜLLERTZ in der Modifikation nach JÜRGENS und BELLER.

Es wurden untersucht eine spontane und eine streptokinaseaktivierte Fibrinolyse im Lungengewebehomogenat. Die Durchmesser der um die Stanzlöcher entstandenen Lysehöfe werden nach 20 und 40 stündiger Inkubation bei 37 °C im Wärmeschrank in mm ausgemessen. Als Lysehof - fläche wird das Produkt zweier aufeinander senkrecht stehender Durchmesser eines Lysehofs angegeben.

In unseren Versuchen mußte bei den mit Trasylol vorbehandelten Tiergruppen über eine längere Zeitdauer (bis zur Entwicklung des irreversiblen Schocks) eine hinreichend wirksame Konzentration des Inaktivators vorliegen.

Wir haben diese Frage geprüft mit der Fibrinplattenmethode an je 4 Tieren aus der Kontrollgruppe und aus der Trasylolgruppe. Die Tiere waren weiter nicht vorbehandelt, zur Hälfte waren sie trächtig. Die Tiere aus den Trasylolgruppen erhielten 10 000 KIE Trasylol intravenös; 20 Minuten danach wurden sie einem thermischen Schock - geschehen ausgesetzt.

Die präparierten Lungen dieser Tiere werden nach Versuchsende gewogen und mit der doppelten Gewichtsmenge physiologischer Kochsalzlösung bei 0 °C (Eiswasser) zusammen während 3 Minuten homogenisiert. (Gerät Ultraturax Typ 18/2, 20 000 U/min, Fa. Jahnke und Kunkel, Freiburg). Der Gewebebrei wird zentrifugiert, das Sediment in annähernd konstanten Mengen (Mikrowaage) in die Stanzlöcher der Fibrinplatten eingefüllt. Auf einer der Platten werden die Stanzlöcher außerdem mit Streptokinase beschickt (5000 I.E. Streptokinase mit 1 ml Puffer pH 7.6, Verhältnis Gewebegewicht: Streptokinaselösung 1:1). Nach 20 bzw. 40 stündiger Inkubation bei 37 °C werden folgende Ergebnisse erzielt:

Tabelle 5

Fibrinolyse im Lungengewebehomogenat
Nichtträchtige Tiere, Überlebenszeit 50 Minuten
2 Kontrolltiere 2 Tiere, Trasylol u. Schock
Doppelansätze Doppelansätze
Gruppe S Gruppe SM

Gewebe in mg	SK in ml	Inkubation 20 40 h ² Lysehof mm ²	Gewebe in mg	SK in ml	Inkubation 20 40 h ² Lysehof mm ²
51	-	169 576	55	-	Keine Lyse
55	-	121 529	55	-	" "
55	-	144 576	53	-	" "
51	0.051	196 529	54	0.054	" "

Tabelle 6

Fibrinolyse im Lungengewebehomogenat
Tiere im letzten Tragzeitdrittel, Überlebenszeit 54 Min.
2 Tiere ohne Vorbehandl. 2 Tiere, Trasylol und Schock
Doppelansätze Doppelansätze
Gruppe GS Gruppe GSM

Gewebe in mg	SK in ml	Inkubation 20 40 h ² Lysehof mm ²	Gewebe in mg	SK in ml	Inkubation 20 40 h ² Lysehof mm ²
51	-	144 484	55	-	Keine Lyse
59	-	132 529	55	-	" "
51	-	144 484	50	-	" "
50	0.050	169 552	55	0.055	" "

Mit einer einmaligen intravenösen Injektion von 10 000 KIE Trasylol 20 Minuten vor der Schockexposition läßt sich auch nach einer Überlebenszeit von mehr als 50 Minuten noch eine vollständige Hemmung der fibrinolytischen Aktivität im Lungengewebe erreichen.

Der rasche Wirkungsabfall bzw. die schnelle Elimination

aus dem Blut nach iv.Gabe von Trasylol sind hinreichend bekannt. (KALLER 1963, LUDWIG 1968, MARX, CLEMENTE, WERLE und APPEL 1963, WERLE und TRAUTSCHOLD 1961). Aus technischen Gründen war es uns nicht möglich, den Inhibitor auf dem Weg der intravenösen Infusion zu applizieren. Diese Methode hätte den Vorteil, daß der Inhibitorspiegel im Blut über längere Zeit (bis zu 100 Minuten) konstant bleibt; die hohen Konzentrationen innerhalb der ersten 60 Minuten nach intravenöser Injektion von Trasylol können jedoch nicht erreicht werden (LUDWIG 1968).

Man muß dazu bedenken, daß das Lungengewebe bei der Ratte den höchsten Gehalt an zellständigen Aktivatoren der Fibrinolyse aufweist (ASTRUP und ALBRECHTSEN 1957), deren Potential sich durch bestimmte stark belastende Reize (z.B.Sauerstoffmangel, Schock) erheblich steigern läßt. Zudem zeigt der Gewebssaft eine wesentlich geringere Hemmwirkung gegenüber Fibrinolyse- Aktivatoren als Plasma. WITTE (1964) hat diesen Schluß aus seinen Untersuchungen gezogen: nach Streptokinase-Zusatz fand er verglichen mit dem Plasma - im Gewebe eine signifikant höhere fibrinolytische Aktivität.

Wir sehen in der intravenösen Injektion des Inhibitors den für unsere Untersuchungen geeigneten Weg. Die vorgelegte Dosis von 10 000 KIE Trasylol entsprechend einer je nach Tiergewicht zwischen 30 und 60 KIE/g schwankenden Dosierung liegt in dem Bereich, der mit Sicherheit auch nach Ablauf einer Wartezeit von 20 Minuten post injectionem eine vollständige, länger dauernde Inhibierung der Fibrinolyse im Plasma und im Gewebe gewährleistet.

III. Beeinflussung der Profibrinolysin-Bestimmungen durch Anwesenheit des Kallikrein- Inaktivators im untersuchten Rattenplasma

Die Fibrinolyse-inhibierende Wirkung des Trasylol legte den Gedanken nahe, daß durch seine Anwesenheit im Rattenplasma dessen fibrinolytische Aktivität ebenso gehemmt würde und dabei in vitro eine scheinbare Verminderung des aktuellen Profibrinolysins resultieren könnte. Es mußte daher der Verbleib des Inaktivators im Untersuchungsgang der PFL- Bestimmung geklärt werden.

Prinzip: Aus 2 Plasmaproben (vor und nach iv. Injektion von Trasylol) werden durch Aussalzen Euglobulinlösungen hergestellt. Der mit antifibrinolytischer Substanz angereicherte Überstand wird ebenfalls aufbewahrt.

Die beiden Plasmaproben, dazu die nach Aussalzen aus dem Sediment hergestellten Euglobulinlösungen und die beiden Überstände werden nun zu gleichen Teilen mit einer hochaktiven Standardeglobulinlösung bei 37 °C inkubiert. Weiteres Vorgehen wie bei den AFL-Bestimmungen nach WITTE- DIRNBERGER.

Die Plasmaproben werden einer jungen, gesunden Normalperson entnommen- vor(A) und 10 Minuten nach der iv. Injektion (B) von 200 000 KIE Trasylol.

Es entstehen folgende Ansätze:

J e 0,1 ml

1) Plasma	2) Euglob.lös.aus	3) Euglob.überstand
A B	A B	A B

+ je 0.1 ml Standardeglob.lösung

30 Minuten Inkubation, Bestimmung der fibrinolytischen Restaktivität an einem Standardgerinnsel.

Ergebnis:

1) A 4.0 min	2) A 4.33 min	3) A 2 ^h 10 min
B 33.0 min	B 4.17 min	B 2 ^h 50 min

Die Messungen aus den Ansätzen 1)A, 2)A und 2)B erreichen Normalwerte. Mit den Zeitwerten aus den Ansätzen 1)B (Normalplasma nach Injektion von Trasylol) und 3)A und 3)B (Euglobulinüberstände) läßt sich eindrucksvoll die Hemmung der fibrinolytischen Aktivität darstellen. Die vorliegenden Befunde erlauben den Schluß, daß sich der Inhibitor im Verlauf der Profibrinolysin-Bestimmungen im Überstand der Euglobulinlösung aufhält. Da dieser Überstand verworfen wird, ist eine Beeinflussung der PFL-Bestimmungen nicht möglich.

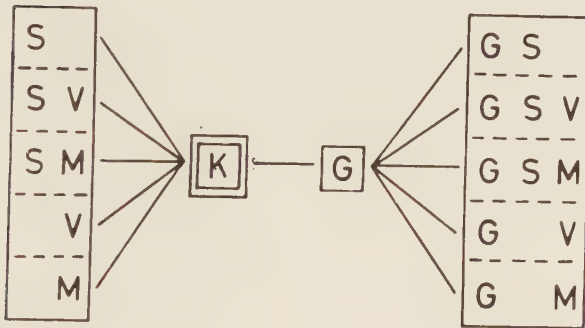
Antifibrinolysin-Bestimmungen in Trasylol-haltigem Plasma

Auf Grund der kräftigen Inhibitor-Wirkung des Trasylol haben sämtliche Antifibrinolysinbestimmungen an den Plasmen der Tiergruppen SM und GSM (Trasylol und Schock) auch nach 30 Minuten keine Lyse ergeben. Für diese Tiergruppen existieren also im Ergebnisteil keine vergleichbaren Meßwerte.

IV. Behandlung der experimentell untersuchten Tiergruppen

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Tiergruppen und deren zur Auswertung wichtige Zusammenhänge mögen in ihrer engeren Anordnung durch ein Übersichtsschema verständlich werden:

Abbildung 1



K Kontrolle

G Gestation

S Schock

V Volumen

M Medikament

Erläuterung der verwendeten Symbole

Zentraler Bezugspunkt in allen Versuchen und Berechnungen waren die Tiere der Kontrollgruppe K. Die aus dem Blut dieser Tiere erhaltenen Meßwerte gelten als Normalwerte. Während die Gruppe K nur die nicht-trächtigen, nicht vorbehandelten Tiere umfaßte, befanden sich die Tiere der Gruppe G in der Gestationsperiode im letzten Drittel der Tragzeit.

Im weiteren Verlauf der experimentellen Untersuchungen unterzogen wir die Tiere der Gruppen K und G folgenden Veränderungen:

Tiere aus den mit S bezeichneten Gruppen wurden in einer Klimakammer einem thermisch ausgelösten Schockgeschehen ausgesetzt (Gruppen S, SV, SM, GS, GSV, GSM).

Jedes Tier der mit V gekennzeichneten Gruppen erhielt eine intravenöse Injektion von 2,0 ml isotonischer Kochsalzlösung (Gruppen V, SV, GV, GSV; V steht gleichbedeutend mit - kreislaufinertem - Volumen); in gleicher Weise gaben wir den Tieren der Gruppen M jeweils 10 000 KIE des Proteinase - Inhibitors Trasylol entsprechend 30 - 60 KIE/ g / KG (Gruppen M, SM, GM, GSM; M gleichbedeutend mit Medikament).

Sämtliche Injektionen ließen sich in kurzdauernder Äthernarkose (max. 3 Minuten) ohne große Schwierigkeiten an der Schwanzvene der Tiere vornehmen.

Wurden die Tiere der genannten Gruppen in der Folge den experimentellen Schockbedingungen unterworfen, so hielten wir eine Wartezeit von 20 Minuten post injectionem vor Versuchsbeginn für angezeigt, einerseits vor allem zur ausreichenden Rehabilitation nach der Äthernarkose, zum andern aus Gründen einer sicheren, konstanten Verteilung des Inhibitors im Gewebe (Gruppen SV, SM, GSV, GSM).

Zur Wahl des Schockmodells

Unsere Untersuchungen forderten in verschiedener Hinsicht ein wirksames Schockmodell. Im einzelnen stellten sich dazu folgende Bedingungen:

- 1) Ausreichend langdauerndes Einwirken der Noxe (protrahierter Schock) am unversehrten Tier zur Entwicklung meßbarer Veränderungen der fibrinolytischen Aktivität.
- 2) Erreichen einer Irreversibilität und deren Erkennbarkeit ohne größere Blut- bzw. Plasmaverluste oder Gewebetraumen.
- 3) Vermeiden einer vorzeitigen Aktivierung des fibrinolytischen Potentials durch Einschwemmen lokaler, zellständiger Aktivatorsubstanzen als Folge von Gewebsläsionen.
- 4) Vermeiden eines vorzeitigen Auftretens von Plasma-kininen, ebenfalls bei Gewebetraumen.

Traumatisch -hämorrhagischer und anaphylaktischer Schock sowie durch Endotoxin oder schwere, lokale Verbrennung verursachte Schockgeschehen mußten auf Grund dieser Überlegungen unberücksichtigt bleiben. Diese Modelle schieden aus, einerseits, weil für die Untersuchungen nicht genügend Blut verfügbar gewesen wäre, zum andern, weil die plötzliche exzessive Störung der betroffenen humoralen Systeme eine Beurteilung auf der Basis des protrahierten Schocks nicht hätte sicherstellen können.

Dagegen empfahl sich ein Verfahren, das durch anhaltende Überhitzung bei genügend langer Wirksamkeit imstande war, ein Schockgeschehen auszulösen und das dabei sämtliche vorgenannten Bedingungen erfüllen konnte.

Erzeugung des experimentellen Überwärmungsschocks

Die Tiere der Gruppen S und GS bzw. nach Ablauf der Wartezeit SV, SM, GSV und GSM werden innerhalb kurzer Zeit einzeln oder zu zweit in ausreichend großen Plastikkäfigen in eine Klimakammer (laborüblicher Trockenschrank) mit bereits bestehender konstanter Innentemperatur von $+ 50^{\circ}\text{C}$ gebracht. Dabei wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt. Die Käfigböden sind, um vorzeitige Verbrennungen an den Pfoten zu vermeiden, etwa 2 cm hoch mit Holzspänen locker beschichtet. Zur Regelung der Temperaturverhältnisse dient ein dem Gerät angeschlossener Thermostat; die maximale Schwankungsbreite beträgt dabei $\pm 2^{\circ}\text{C}$. Gelegentlich auftretende größere Schwankungen (bei längerem Offenhalten der Türen) werden sofort von Hand nach reguliert. Eine genügende Sauerstoffzufuhr ist durch Luftumwälzung (Ansaugen und Aufheizen von Raumluft) gewährleistet.

Während des Versuchs unterliegen die Tiere anhaltender Beobachtung. Bei den ersten Anzeichen völliger Erschöpfung werden sie sofort aus der Kammer entnommen und für die weiteren Untersuchungen durch direkte Herzpunktion entblutet. Die Zeit, die die Tiere zur Entwicklung des Schocks in der Kammer verbringen, wird mit der Stoppuhr festgehalten; sie wird als Überlebenszeit bezeichnet.

Bei den meist apathischen, mitunter krampfenden Tieren kann die Blutentnahme in nahezu allen Fällen ohne weitere Äthernarkose geschehen. In wenigen Ausnahmen war bei Eröffnung des Thoraxraumes bereits Herzstillstand eingetreten. Das Blut dieser Tiere wurde nicht weiter untersucht.

Bei der Entwicklung des thermisch ausgelösten Schockzustandes bis zur Irreversibilität lösen sich 5 Phasen zeitlich nacheinander ab. Ihr Ablauf läßt sich mittels

einiger Kriterien, bezogen auf 20 Tiere der Versuchsgruppe S, schematisch ordnen (Abbildung 2).

Abbildung 2

Die Phasen zur Entwicklung des irreversiblen Schocks an der Ratte nach ihrem Verhalten in der Klimakammer

(Beobachtung an 20 Tieren der Gruppe S)

Schock REVERS	Phase	Motorisches Verhalten	Schmerz-sensibles Verhalten	Atmung	Farbton der unbehaarten Akren	Sichtbarer Flüssigkeitsverlust durch		Schock-Manifestationszeit in min	
						Schweiß	Speichel	Exkreme	Blut
↓ IRREV ↓	I	Unauffällig	Unauffällig	Unauffällig Frequenz 60-70/min	Rosa	⊕	⊕	⊕	⊕
	II	Verstärkt	Unauffällig bis Hyperästhesie	Beginnende Polyпное	Zunehmende Rötung	Fell klebt an Schädel-Bereich	⊕	Harn und Stuhl	⊕
	III	Verstärkt bis zur Aggressivität	Hyperästhesie	Polyпное Frequenz 160-180/min	Hochrot bis Fahlblass	Abdomen und Hals	gering		Selten Schläm-häute d. Maul-bereiche
	a	Vermindert bis apathisch-tonisch-klonische Krämpfe	Hyperästhesie	Polyпное	Blass	Nimmt ab	viel		häufiger
	b		Analästhesie	Dyspnoe	bis tief Cyanotisch	Fell trocken	Schaum	↓	(ca 30% der Flüssigk.)
	V	Thermische Starre	Totale Analästhesie	Schnapp-Atmung Frequenz < 20/min	Blass	⊕	wenig zäher Schaum	⊕	↓

Schematische Darstellung des Verhaltens von Ratten in der Klimakammer bei Entwicklung eines experimentellen Überwärmungsschocks. Erklärung siehe Text.

Im einzelnen interessierte neben den motorischen Erscheinungen vor allem das schmerz sensible Verhalten der Tiere (Prüfung durch kurzes Klemmen einer Vorderpfote mit einer armierten Klemme bei Schluß bis zur ersten Zacke), dazu die Atmung (Zählen der Frequenz), die Färbung der Haut an den unbehaarten Akren (Pfoten, Ohren, Maul) und der sichtbare Flüssigkeitsverlust durch Schweiß, Blut, Harn und Stuhl. Die den einzelnen Phasen zugeordneten zeitlichen Intervalle entsprechen nur den Bedingungen für die Tiergruppe S.

Während in der Phase I die Tiere in ihrem Verhalten noch nicht oder nur geringfügig von dem der Norm (außerhalb der Kammer) abweichen, zeigt sich in den folgenden Phasen II und III bereits die Reaktion auf

die thermische Noxe. Zwischen diesen beiden Stadien lassen sich nur graduelle Unterscheidungen treffen. Die anfängliche Bewegungsarmut weicht einer ausgeprägten Agilität, oft gesteigert bis zur Aggressivität gegenüber Käfigwänden und deren Bedeckungen. Die Hyperästhesie als Zeichen einer verminderten Reizschwelle durch Irritation der sensiblen Zentren dokumentiert sich schon beim zufälligen Auftreten nicht gewollter Traumen (z.B. Einklemmen einer Pfote zwischen Deckel und Käfigwand). Der Versuch zur respiratorischen Kompensation der beginnenden Hyperkapnie und Hypoxydase läßt die Atemfrequenz bis auf 160 - 180/min ansteigen, die unbehaarten Akren sind als Folge der weitgestellten Hautgefäße hochrot verfärbt. Der zugleich drohende große Flüssigkeitsverlust wird sichtbar am klebrig-nassen Fell mit einer Ausdehnung oft über den ganzen Rumpf; einige Tiere beginnen aus dem Maul zu bluten (nach Versuchsende finden sich Bißstellen im Bereich der Schleimhaut).

Das Bild ist beherrscht von der akuten Änderung der Kreislaufsituation. Das Weiterbestehen der Noxe wirkt nunmehr potenzierend (Stadium IV a).

Bereits in der Phase III deutet sich durch Veränderung des Farbtons an den unbehaarten Akren das folgende Stadium IV an; fahle Blässe stellt sich ein - Ausdruck einer zunehmenden Lähmung peripherer Gefäßnerven.

Beim Übergang von a nach b innerhalb der Phase IV ist es nicht möglich, mittels der beobachteten Kriterien eine starre Grenze zu legen. Zudem ist der zeitliche Ablauf nur von kurzer Dauer (max. etwa 5 min). Offenbar manifestiert sich hier in wenigen Minuten die Irreversibilität des Schocks.

Das Zustandsbild ändert sich fließend. Die Motorik der Tiere erlahmt, gefolgt von Krämpfen. Das Schmerzempfinden nimmt ab. Die Atemfrequenz erreicht bald Werte unter 50/min und an den Akren findet sich Zyanose. Der am Maul der Tiere auftretende Schaum dokumentiert das Kreislaufversagen mit drohendem oder bereits manifestem Lungenödem.

Im Stadium V schließlich sind sämtliche regulativen Vorgänge zur Kompensation und Abwehr des Schockgeschehens zum Erliegen gekommen. Vollständige thermische Körperstarre, Schnappatmung mit einer Frequenz unter 20/min, blutleere, graublasser Akren zeichnen das Bild. Die Tiere befinden sich im Zustand tiefster Agonie, nach wenigen Minuten ereilt sie der Tod.

Regelmäßig haben wir den Zeitpunkt der Entnahme der Tiere aus der Klimakammer in das Stadium IV b gelegt. Bestimmend dafür war die Erfüllung mindestens zweier Kriterien dieser Phase. Bei einer Anzahl von Versuchsanordnungen wurden sämtliche in der Kammer befindlichen Tiere in kurzen Abständen hintereinander entnommen, wenn die Tiere der Gruppe S das Stadium IV b erreicht hatten. Diese Maßnahme schuf uns eine bessere Vergleichsmöglichkeit bei der Bewertung der histologischen Präparate.

Tiermaterial

Sämtliche Versuche wurden an erwachsenen, weiblichen Albino-Ratten vom Typ Sprague-Dawley vorgenommen. Die Tiere stammten aus dem Tierstall der Klinik und hatten bis zum Versuchsbeginn freien Zugang zu Wasser und standardisiertem Laborfutter⁺) in beliebiger Menge.

Wir unterschieden dabei zwei Hauptgruppen: Kontrolltiere (die bis zum Versuch noch nie trächtig gewesen waren) und Tiere, die sich erstmalig am Ende der Tragzeit befanden (ca. 18.-22.Tag; nach FARRIS und GRIFFITH 1962 beträgt die durchschnittliche Dauer der Tragzeit 21 Tage). Die bis zum letzten Drittel fortgeschrittene Tragzeit konnte nach der Blutentnahme durch Inspektion des Bauchraumes mit den tragenden Uterushörnern verifiziert werden.

Das Gewicht der ersten Gruppe schwankte zwischen 150 und 250 g (Mittelwert 195 g), das der zweiten trächtigen Gruppe lag zwischen 270 und 350 g (Mittelwert 315 g) pro Tier. Alle Ratten waren bis zum Beginn des Versuchs weder medikamentös noch durch Schock oder in anderer Weise vorbehandelt. Makroskopisch wiesen sie keine pathologischen Veränderungen auf.

⁺) Laborfutter der Firma HOPE FARMS, Holland:

Zusammensetzung: Gesamteiweiss 22.4 %, verdauliches Eiweiss 21.3 %, Fett 4.4 %, Linolsäure 1.8 %, Fasern 13.2 %, Gesamtmineralien 5.8 %, Ca 0.84 %, P 0.44 %, K 1.54 %, Mg 0.41 %, Na 0.32 %, Spurenelemente und Vitamine.

Zur Wahl des Versuchstieres

Aus mehreren Gründen schien uns die Ratte zur Durchführung unserer Untersuchungen am besten geeignet:

- 1) Die Tiere konnten kurzfristig in der benötigten Menge beschafft werden. Die kurze Tragzeit erlaubte einen kontinuierlichen Ablauf des experimentellen Teils der Arbeit.
- 2) Mit Hilfe der einfach durchzuführenden kurzen Äthernarkose bei der schnellen Injektion der Volumina in die Schwanzvenen der Tiere, auf Grund der relativ kurzen Beobachtungszeit bei der Entwicklung des Schocks und durch die Deutlichkeit der sichtbaren Schock-Kriterien am gewählten Modell ließ sich die Anzahl der Störfaktoren (verfrühte oder zu späte Entnahme der Tiere aus der Kammer, Einflüsse durch zu lange Narkose etc.) günstig verringern. Zudem konnten wir gleichzeitig sämtliche Versuchsgruppen denselben Schockbedingungen aussetzen und dadurch die Beobachtung während des Versuchs wesentlich erleichtern.
- 3) Die subtile Aufarbeitung des gewonnenen Blutes erforderte eine ebenso unverzügliche Entnahme des noch zirkulierenden Blutvolumens. Auch dazu erwies sich die Ratte als äußerst zweckmäßig. Der schnell geschaffene Zugang zum Thoraxraum und die folgende direkte Herzpunktion unter Sicht ließen zur vollständigen ausreichenden Blutentnahme immer Zeiten unter 30 Sekunden zu.

Technik der Blutentnahme

Das zu den Untersuchungen benötigte Blut wurde auf folgende Weise entnommen:

Leichte, kurzdauernde Äthernarkose, über dem Brustbein Abtrennen des Fells und der Muskulatur durch Scherenschlag, Anheben des nun sichtbaren Sternums am Processus xiphoides mit einer Pinzette, Durchtrennen der Bauchdecken am unteren Rippenbogen, Eingehen in den Thorax mit der Schere vom Bauchraum her, 2 parallele Schnitte parasternal bis zur Höhe der 2. Rippe, stumpfes Abtrennen des Perikards von der Innenfläche des Brustbeins, dann queres Fassen des hochgeklappten Sternums mit einer Klemme zu Verhinderung einer Blutung aus den durchtrennten Aa. mammae intt.; das freiliegende Herz wird nun unter Sicht mit einer innenpolierten V2A-Stahlkanüle Nr.1 in einem der beiden Ventrikel punktiert.

Zunächst wird die zum Nativ-Thrombelastogramm erforderliche Blutmenge mit einer ungebrauchten 2 ml Einmalspritze abgenommen, anschließend in einer 5 ml Einmalspritze, die 0.5 ml 3.8 %iges Natrium-Zitrat enthält, Blut bis zur Markierung 5 ml nachgezogen (Zitratverhältnis 1:10) ⁺).

Nach mehrmaligem Durchmischen in der Spritze Umfüllen des Blutes in ein sauberes Zentrifugenglas und Zentrifugieren bei 2000 U/min für 15 Minuten. Das gewonnene Plasma wird in einer 2 ml-Pipette mittels einer aufgesetzten Gummikappe abgehebert und bis zur Aufarbeitung kühlgestellt.

⁺) Bei 5 nicht vorbehandelten, nichtträchtigen Ratten haben wir das Serum-Calcium bestimmt. Die Werte lagen zwischen 5.2 und 5.6 mval. Das vorgelegte Natrium-Zitrat haben wir damit als genügend zur Verhinderung einer Gerinnung angesehen.

V. Histologische Verarbeitung

Sofort nach der Blutentnahme werden bei ca. 60 Tieren aller Versuchsgruppen die Schädel abgetrennt und zur Gewinnung der Kleinhirne präpariert. Außerdem werden beide Lungenflügel entnommen. Die Schädel werden - vor allem am Hinterhaupt - grob von knöchernen Anteilen befreit. Fixierung in 96 %igem Alkohol (PISCHINGER), Lungen in 5 %iger Formalinlösung für 2 Tage.

Präparation

Schädel: Abklappen der Knochenschuppen über Großhirnhemisphären und Kleinhirn, Entfernung noch vorhandener knöcherner Anteile des Hinterhaupts und der Halswirbelsäule. Auslösen der Felsenbeinpyramiden nach Durchtrennung der Dura mater, stumpfes Eingehen zwischen Kleinhirn und Schädelbasis, Durchtrennung der Medulla und der austretenden Hirnnerven, Entnahme des Kleinhirns zur weiteren Verarbeitung.

Lungen: Säuberung von mediastinalen Gewebe, Abtrennen von Bronchialbaumresten. Von beiden Lungenflügeln werden basale und apikale Anteile fixiert.

Nachfixierung der vorbereiteten Organteile für 2 bis 3 Tage: Kleinhirne in 96 %igem Alkohol, Lungen in 5 %igem Formalin. Paraffineinbettung, Herstellung der histologischen Schnitte in einer Dicke von 4 bis 8 μ auf einem Mikrotom der Fa. Jung, Heidelberg.

Methoden zur Färbung der histologischen Schnitte

Bei den Schnitten des Kleinhirns steht die Darstellung der Tigroid- und Kernsubstanz der Ganglienzellen im Vordergrund. Nach der von PISCHINGER stammenden Modifikation der NISSEL - Färbemethode gelingt sie wirksam mit einer gepufferten Farblösung nach Fixierung in 96 %igem Alkohol.

Färbevorschrift der PISCHINGER-Methode (nach ROMEIS):

Die entparaffinierten Schnitte kommen für 10 Minuten aus dest. Wasser in folgende Farblösung:

1.0 ml n-Essigsäure, 1.0 ml n-Natriumazetat, 0.064 g Methylenblau pur., dest. Wasser ad 100 ml (p_H der Farblösung 4.65). Nach der Färbung wird in der gleichen Pufferlösung ohne Farbstoff abgespült; dann fixieren in 4 %iger Ammoniummolybdatlösung. Dest. Wasser, Alkohol, Xylol, Balsam.

Für die Schnitte der übrigen Organteile finden zur Differenzierung bestimmter feingeweblich manifester Schockfolgen gleichmäßig zwei Färbemethoden Verwendung:

- Färbung mit Hämatoxylin-Eosin zur Darstellung von Blutungen und Plasmaaustritten im Gewebe,
- Färbung mit einer Dreifarbentechnik zum Nachweis von Fibrin in der terminalen Strombahn.

Zur zweitgenannten Methode sind Angaben von LADEWIG (1938), LENDRUM (1963) und LUDWIG (1968) erreichbar.

Färbevorschrift der Drei-Farben-Methode:

Entparaffinierung der aufgezogenen Schnitte in der Xylol-Reihe. Dann a) Kernfärbung mit Weigerts Eisen-

- Hämatoxylin (Lösung A und B 1:1) 10 Minuten.
- b) Abspülen mit Aqua dest; 1 bis 2 Minuten differenzieren, bis entfärbte Stellen sichtbar werden, in 1 %igem HCl-Alkohol; Abspülen in Aqua dest. für 10 Minuten.
 - c) 5 %ige Phosphor-Wolframsäure 1 bis 3 Minuten.
 - d) Kurzes Abspülen in Aqua dest.
 - e) Anilinblau-Säurefuchsin-Goldorange-Lösung (siehe unten) für 4 Minuten.
 - f) Abermaliges Abspülen, jedoch nur sehr kurz in Aqua dest.
 - g) Differenzierung in 96 %igem Alkohol, Prüfen auf den Differenzierungsgrad unter dem Mikroskop.
 - h) Absoluter Alkohol, Xylol, Balsam.

Zu e) Herstellung der Farblösung: 0.5 g wasserlösliches Anilinblau, 2.0 g Goldorange, 1.0 Säurefuchsin (kurz aufkochen, später filtrieren), 100 ml Aqua dest., dazu 8 ml Eisessig. Diese Mischung kochen und nach Erkalten filtrieren.

Ergebnisse der Färbung:

Kerne dunkelbraun, kollagenes Bindegewebe blau bis blaurotviolett, Fibrin leuchtend zinnoberrot, Parenchym graublau oder graubraun, Erythrozyten hellorange.

VI. Statistik

Die Auswertung des gesamten vorliegenden Zahlenmaterials erfolgte einheitlich nach dem WILCOXON - Test für zwei Stichproben; eine Ausnahme bildet die Berechnung der mittleren quadratischen Abweichung (Streuung) bei den Eichkurven der Tiergruppen K und G (Formel siehe dort). Der WILCOXON - Test setzt hinsichtlich Normalität und Symmetrie einer Grundgesamtheit - auch bei kleineren Stichprobenumfängen ($n \leq 25$) - keine Kenntnisse voraus, ohne daß das Testresultat an Vertrauenswürdigkeit einbüßen würde.

Ziel des Tests ist die Feststellung eines statistisch zu sichernden Unterschiedes - sofern er besteht - zwischen 2 Stichproben beliebigen Umfanges aus verschiedenen Gruppen.

Vorgehen: (die in Klammern aufgeführten Nummern bezeichnen die entsprechenden Textstellen in den Documenta GEIGY - Wissenschaftliche Tabellen - Kapitel Statistik, 6. Auflage, Nachdruck 1960)

- 1) Rangieren der Stichproben nach der Größe der Einzelwerte (833)

Gegeben 2 Stichproben 1 und 2 in der Reihenfolge der erhaltenen Einzelwerte x:

Beispiel: TEG - m_e - Meßwerte der Tiergruppen
K ($n=8$) und G ($n=7$)

x_1 217 153 174 203 292 257 233 199 (K)

x_2 400 239 233 284 335 300 239 (G)

Diese Stichproben werden folgendermaßen rangiert (der kleinere Stichprobenumfang wird jetzt mit x_1 bezeichnet):

x_1 233 239 239 284 300 335 400

x_2 153 174 199 203 217 233 257 292

$0_{1/2}$ 1 2 3 4 5 6.5 8 9 11 13 14 15
6.5 10 12

$(6+7)/2$

Gleiche Meßwerte ("gebundene Meßwerte") innerhalb einer Stichprobe erhalten fortlaufende Ordnungszahlen, gebundene Werte zwischen den Stichproben den Mittelwert aus der Summe der an dieser Stelle befindlichen Ordnungszahlen 0. (834)

Aus den Ordnungszahlen O_1 (6.5, 8, 9, 11, 13, 14, 15) der x_1 - Werte wird die Rangsumme T_1 gebildet (835); im Beispiel $T_1 = 76.5$.

- 2) Feststellen der Signifikanzschranken für die entsprechenden Stichprobenumfänge (838). Signifikanzwahrscheinlichkeit ist 2α , konventionell 0.05 oder 0.01.

Signifikanzschranken im Beispiel für die Stichprobenumfänge $n_{1/2} = 7/8$ ($2\alpha = 0.05 \hat{=} 95\%$ statistischer Sicherheit):

$$\begin{aligned} T_{\text{links}}(T_{li}) &= 38 \\ T_{\text{rechts}}(T_{re}) &= 74 \end{aligned}$$

Es ergeben sich folgende Möglichkeiten:

- a) $T_{li} < T_1 < T_{re}$; die Rangsumme T_1 liegt innerhalb der Signifikanzschranken: Es läßt sich ein Unterschied zwischen den Stichprobenwerten x_1 und x_2 statistisch nicht feststellen.
- b) $T_{li} \geq T_1$; T_1 überschreitet die Signifikanzschranken nach links: Die Stichprobenwerte x_1 sind eindeutig signifikant kleiner als die Werte x_2 .
- c) $T_{re} \leq T_1$; T_1 überschreitet die Signifikanzschranken nach rechts: Die Stichprobenwerte x_1 sind eindeutig signifikant größer als die Werte x_2 .
Im Beispiel: $T_{re} = 74$; $T_1 = 76.5$.

Ergebnisse: Die TEG - m_e - Werte der Tiergruppe G sind statistisch signifikant größer als die der Tiergruppe K, d.h. die Tiergruppe G erreicht im TEG statistisch gesicherte, größere Thrombuselastizitäten.

Die für die Berechnung geforderten Signifikanzschranken sind ebenfalls den Documenta-GEIGY - Wissenschaftliche Tabellen entnommen. Sämtliche T_1 - Werte sind in den Tabellen XVII mit XXV im Anhang aufgeführt.

Literatur zur Statistik:

Documenta GEIGY - Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage, Nachdruck 1960.

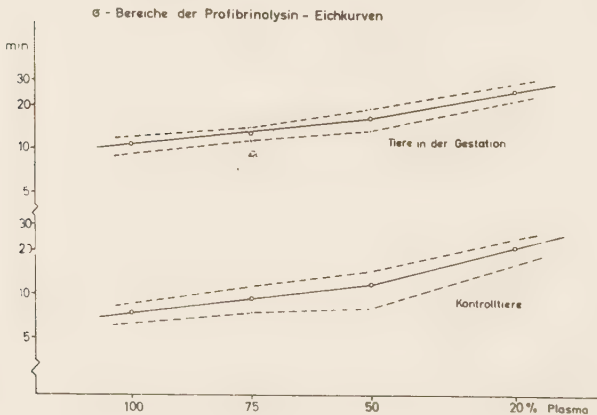
C : ERGEBNISSE

I. Ergebnisse der Blutuntersuchungen für das fibrinolytische Potential

1) Ergebnisse der Tiergruppen K und G

Die folgenden Abbildungen 3 und 4 zeigen die aus den Verdünnungsgraden hergestellten Eichkurven mit den entsprechenden σ - Bereichen für das Profibrinolytin und das Antifibrinolytin aus Plasmen der Tiergruppen K und G. Der σ - Bereich (mittlere quadratische Abweichung) entspricht dem mittleren Fehler der Einzelmessung (Streuung) und wurde nach der unten⁺) aufgeführten Formel berechnet. Die einzelnen Berechnungsgrundlagen sind in den Tabellen V mit VIII im Anhang protokolliert.

Abbildung 3



$$+) \quad \sigma = \sqrt{\frac{\sum x_i^2}{n} - \bar{x}^2}$$

$\sum x_i^2$ = Summe der Quadrate der Einzelwerte
 n = Anzahl der Reihenglieder
 $\bar{x}^2$ = Quadrat des Mittelwertes

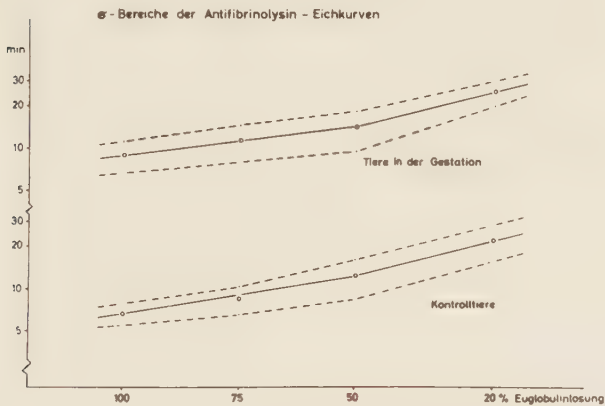
Literatur:

SCHEIDER, G. Aufgabensammlung zur statistischen
Methodenlehre. München 1962

Profibrinolysin der Tiergruppe K: Der Mittelwert im unverdünnten Rattenplasma -Humanserum-Gemisch beträgt 7.38 ± 1.2 Minuten und entspricht der vollen fibrinolytischen Aktivität (100%).

Profibrinolysin der Tiergruppe G: Der errechnete Mittelwert beträgt 10.79 ± 1.5 Minuten (in der Abbildung 100%).

Abbildung 4



Antifibrinolysin der Tiergruppe K: Der Mittelwert wurde mit 6.75 ± 1.24 Minuten errechnet entsprechend einer fibrinolytischen Restaktivität von 8% (= 92% Hemmung der fibrinolytischen Aktivität der Standardfibrinolysinlösung mit 2.20 ± 1.17 Minuten = 100%, abgelesen an einer Standardkurve des Labors). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die Restaktivität von 8% in den weiteren Berechnungen als 100% "antifibrinolytische Aktivität" angegeben.

Antifibrinolysin der Tiergruppe G: Der für das AFL in der Tragzeit errechnete Mittelwert wird mit 8.89 ± 2.26 Minuten angegeben. Er entspricht einer Restaktivität von 5.2%, in der Abbildung wieder als 100% aufgeführt.

In den Abbildungen 5 mit 8 gelangen die Eichkurven der Profibrinolysin- und Antifibrinolysin-Bestimmungen mit ihren Einzelmessungen zur Darstellung.

Abbildung 5

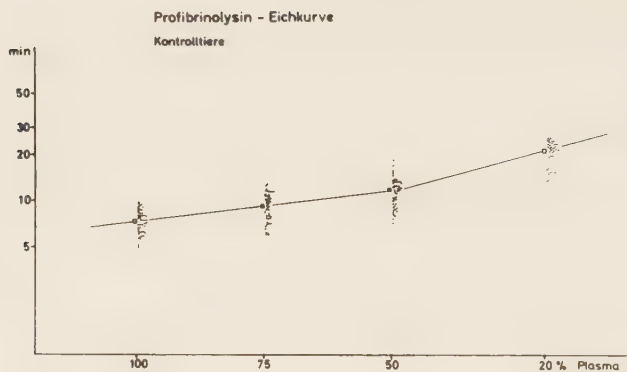


Abbildung 6

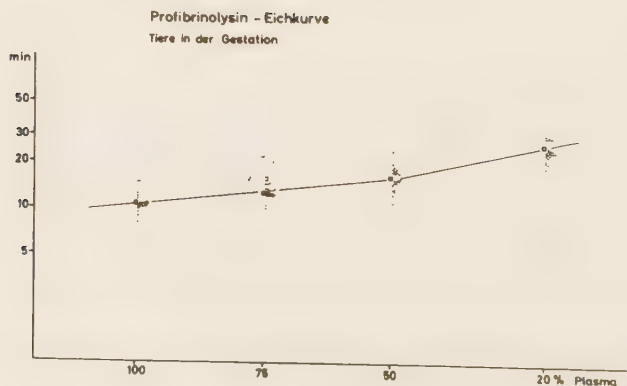


Abbildung 7

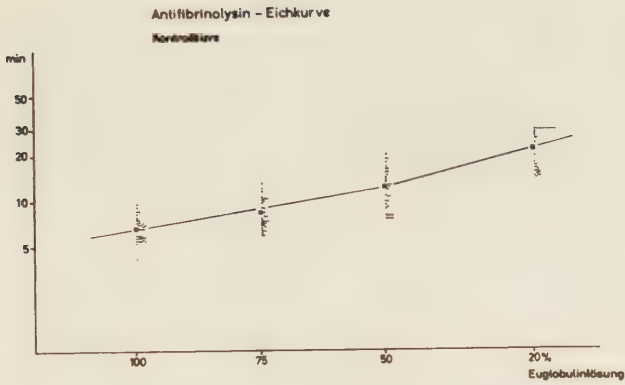
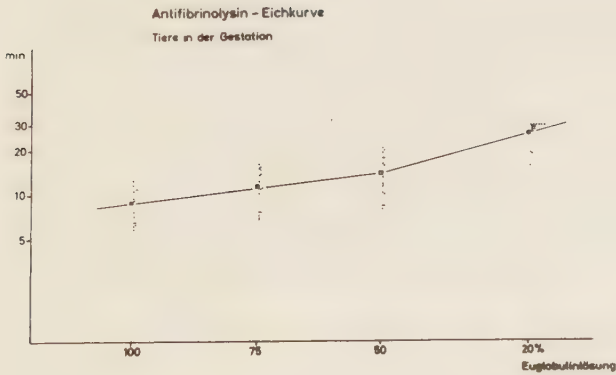
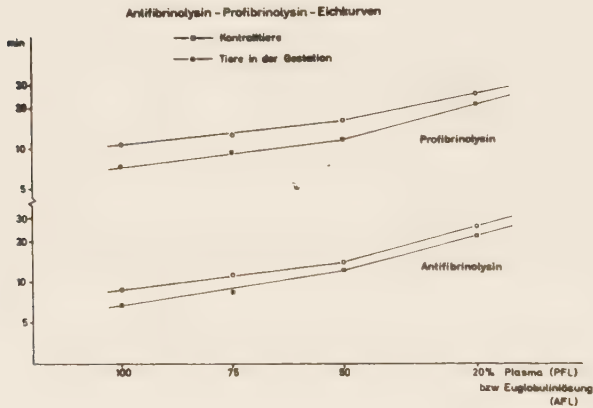


Abbildung 8



Die folgende Abbildung 9 zeigt die Synopsis der erstellten Eichkurven für Profibrinolysin und Antifibrinolysin aus den Tiergruppen K und G.

Abbildung 9



In der Folge sind die errechneten Mittelwerte für das Hitzefibrin und für das Thrombelastogramm (Reaktionszeit r , Gerinnselbildungszeit k , maximale Thrombuselastizität m_e und die Zeit bis zum Erreichen von m_e) der Tiergruppen K und G aufgeführt.

Hitzefibrin K: Errechneter Mittelwert 293 mg %

Hitzefibrin G: Errechneter Mittelwert 476 mg %

Beide Mittelwerte stellen den KJELDAHL- Fibrinogenwert dar, der aus den SCHULZ- Fibrinogenwerten umgerechnet wurde.

m_e K : Errechneter Mittelwert 216

m_e G : Errechneter Mittelwert 290

r K : Errechneter Mittelwert 6.15 Minuten

r G : Errechneter Mittelwert 7.05 Minuten

k K : Errechneter Mittelwert 1.94 Minuten

k G : Errechneter Mittelwert 2.06 Minuten

m_e nach min K: Errechneter Mittelwert 34.15 Minuten
 m_e nach min G: Errechneter Mittelwert 37.4 Minuten

Die Pro- und Antifibrinolysineinzelmessungen und die Mittelwerte sämtlicher Verdünnungsstufen sind im Anhang in den Tabellen I mit IV aufgeführt; die einzelnen Meßwerte für das Thrombelastogramm K und G sind zu finden in den Tabellen XII und XIII, für das Hitze-fibrin in der Tabelle XV.

Veränderungen in der Gestation

Das letzte Drittel der Tragzeit führt bei der Ratte zu einer Verminderung des aktuellen Profibrinolysins und zur Vermehrung der antifibrinolytischen Aktivität im Plasma. Die Profibrinolysin-Konzentration wird vermindert um nahezu die Hälfte, die Zunahme der Antifibrinolysinaktivität beträgt rund 30 % gegenüber den Werten der Kontrolltiere. Diese Veränderungen lassen sich statistisch signifikant sichern. Die Verdünnungsstufen der Eichkurven verhalten sich praktisch gleichsinnig. Ebenso statistisch signifikant ist die Zunahme des Fibrinogens um 62 % und die Verbreiterung von m_e um etwa ein Drittel des Wertes der Gruppe K, während für r und k ebenso wie für m_e nach min (Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude) keine statistisch signifikant gesicherten Differenzen nachzuweisen sind.

Dazu wurden untersucht die Wirkung der Volumen- bzw. Trasyloolzufuhr auf die durch den Schock und den Schock in der Tragzeit hervorgerufenen Veränderungen.

Vergleichspaare: S - SV / S - SM / SV - SM
GS -GSV / GS -GSM / GSV -GSM

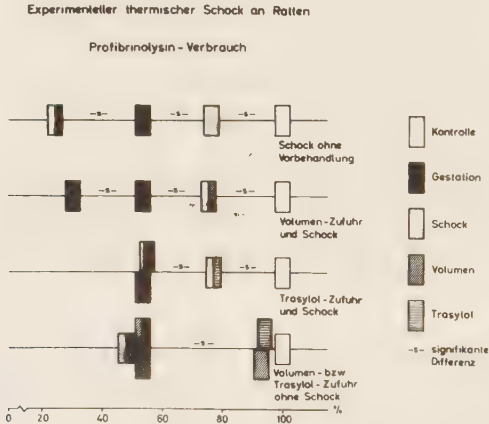
Mit Hilfe des Vergleichspaares S-G schließlich ließ sich in Verbindung mit den Vergleichspaaren S-GS und G-GS eine größenmäßige Unterscheidung der Merkmale aus den Tiergruppen S, G und GS ableiten. Es konnte so festgestellt werden, wie weit die gemessenen Veränderungen auf den Schock oder die Tragzeit zurückzuführen sind.

Werden im folgenden bei den einzelnen Vergleichspaa- ren Unterschiede angegeben, so sind sie als signifi- kant berechnet worden. "Kein Unterschied" bedeutet, - auch bei Differenzen im Mittelwert -, daß in die- sem Fall keine Signifikanz zu erzielen war. Gemäß sta- tistischer Gepflogenheit sind auch die signifikanten Unterschiede nur eine Angabe über den Grad der Wahr- scheinlichkeit des Unterschiedes. Die Resultate sind lediglich als Hinweis auf einen möglicherweise besteh- enden Unterschied aufzufassen.

In allen Abbildungen sind die einzelnen Tiergruppen durch unterschiedliche Schablonenmuster kenntlich ge- macht; die Schablonenkästchen bedeuten jeweils die Mittelwerte der Meßreihen der Merkmale aus den ent- sprechenden Tiergruppen. Die Mittelwerte sind zusätz- lich aufgeführt.

Profibrinolysin- Veränderungen (vgl. Tabellen IX und XI)

Abbildung 10



Graphische Darstellung der Profibrinolysin- Veränderungen nach experimentellem Schock. Die ersten drei Reihen (von oben nach unten) zeigen die Veränderungen nach experimentellem Schock ohne Vorbehandlung, Schock nach Zufuhr von inertem Volumen (isotone NaCl-Lösung) und Schock nach Injektion von 10.000 KIE Trasylo 20 Minuten vor Versuchsbeginn. Die unterste Reihe bringt die "Leerwerte" zur Darstellung- Injektion von Volumen bzw. Trasylo ohne folgenden Schock. Zum Vergleich sind die Werte der Kontrolltiere und der Tiere in der Tragzeit eingezeichnet. Das nach Schock verminderte Profibrinolysin ist- bezogen auf die Kontrollwerte- in Prozenten angegeben.

Errechnete Profibrinolysin-Mittelwerte:

	min	%		min	%		min	%
K	7.38	100	G	10.79	53.8	V	7.91	92.82
S	9.12	76.15	GS	12.96	24.4	M	7.87	93.97
SV	9.19	75.48	GSV	12.53	30.22	GV	10.79	53.8
SM	9.07	77.11	GSM	10.72	54.8	GM	11.21	48.0

Auswertung der Profibrinolytin-Veränderungen
(vgl. Tabelle XVIII)

Gestation	-	Vergleichspaare:
1. K - G		Weniger PFL in G
2. S - GS		Weniger PFL in GS
3. SV - GSV		Weniger PFL in GSV
4. SM - GSM		Weniger PFL in GSM
5. V - GV		Weniger PFL in GV
6. M - GM		Weniger PFL in GM

Volumen-Zufuhr ohne Schock

7. K - V	Kein Unterschied
8. G - GV	Kein Unterschied

Trasylol-Zufuhr ohne Schock

9. K - M	Kein Unterschied
10. G - GM	Kein Unterschied

Schock ohne Vorbehandlung

11. K - S	Weniger PFL in S
12. G - GS	Weniger PFL in GS

Schock nach Volumenzufuhr

13. K - SV	Weniger PFL in SV
14. G - GSV	Weniger PFL in GSV

Schock nach Trasylol-Zufuhr

15. K - SM	Weniger PFL in SM
16. G - GSM	Kein Unterschied

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasylol-Zufuhr auf
die durch den Schock hervorgerufenen Veränderungen

17. S - SV	Kein Unterschied
18. S - SM	Kein Unterschied
19. SV - SM	Kein Unterschied

Einfluß durch Volumen-bezw. Trasylol-Zufuhr auf
die Veränderungen bei Schock in der Tragzeit

20. GS - GSV	Kein Unterschied
21. GS - GSM	Weniger PFL in GS
22. GSV- GSM	Weniger PFL in GSV
23. S - G	Weniger PFL in G

Ergebnisse der Profibrinolysin-Veränderungen

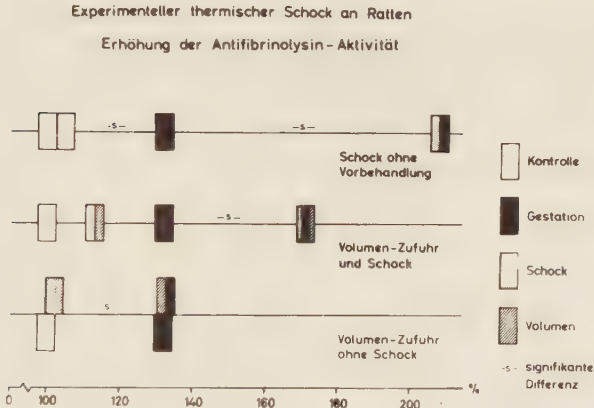
Es folgt aus den Vergleichspaaren:

- | | |
|-------------|---|
| 1 mit 6: | a) Die durch die Tragzeit eingetretene Verminderung des PFL bleibt in dieser Tendenz in den weiteren Tiergruppen erhalten. |
| 7 mit 10: | b) Weder Volumen- noch Trasylol-Zufuhr allein (also ohne folgenden Schock) verändern den aktuellen PFL-Gehalt. |
| 11 und 12: | c) Schock am nichtträchtigen Tier und Schock in der Tragzeit führen zum Verlust von aktuellem PFL. |
| 13, 14, 15: | d) Die Verhältnisse von c) werden durch Voraussgabe von Volumen nicht verändert. Eine Voraussgabe von Trasylol an das nichtträchtige Tier bleibt ebenso ohne Einfluß. |
| 16: | e) Die Zufuhr von Trasylol an das trächtige Tier vor der Schockexposition verhindert vollständig die Verminderung des PFL. |
| 17 mit 19: | f) Nichtträchtige Tiere zeigen nach Schock mit oder ohne Volumen- oder Trasylol-Zufuhr keinen Unterschied im PFL-Gehalt. |
| 20: | g) Trächtige Tiere nach Schock weisen ebenfalls - mit oder ohne Volumenzufuhr - den gleichen PFL-Gehalt auf. |
| 21: | h) Die Gabe von Trasylol an trächtige Tiere vor dem Schock führt zur vollständigen Hemmung des schockbedingten PFL-Verlustes. Diese Wirkung ist in Verbindung mit ⁺ ausschließlich der Trasylol-Applikation zuzuschreiben. |
| 22 +: | |
| 23, 12, 2: | i) Die PFL- Verminderung in der Tragzeit ist stärker als nach Schockexposition. Schock in der Tragzeit potenziert dieses Geschehen. |

Antifibrinolyse - Veränderungen

(vgl. Tabellen X und XI)

Abbildung 11



Graphische Darstellung der Antifibrinolyse-Veränderungen nach experimentellem Schock. Die beiden oberen Reihen zeigen die Veränderungen in der Antifibrinolyse-Aktivität nach experimentellem Schock ohne Vorbehandlung und Schock nach Zufuhr von inertem Volumen (isotone NaCl-Lösung) 20 Minuten vor Versuchsbeginn. In der unteren Reihe sind die "Leerwerte" dargestellt nach Zufuhr von Volumen ohne folgenden Schock. Die nach Schock erhöhte Antifibrinolyse-Aktivität ist - addiert zum Bezugswert der Kontrolltiere-in Prozenten angegeben.

Aus den Trasylol-Gruppen existieren keine Antifibrinolyse-Werte, da sich in Trasylol-haltigen Plasmen eine Antifibrinolyse-Bestimmung nicht durchführen läßt.

Errechnete Antifibrinolyse-Mittelwerte:

	min	%		min	%
K	6.74	100	G	8.89	131.9
S	7.09	105.2	GS	14.03	208.16
SV	7.62	113.0	GSV	11.54	171.22
V	6.90	102.37	GV	8.95	132.83

Auswertung der Antifibrinolytin- Veränderungen

(vgl. Tabelle XIX)

Gestation -

Vergleichspaare:

- | | | |
|-------|-------|-----------------------------|
| 1. K | - G | Höhere AFL-Aktivität in G |
| 2. S | - GS | Höhere AFL-Aktivität in GS |
| 3. SV | - GSV | Höhere AFL-Aktivität in GSV |
| 4. V | - GV | Höhere AFL-Aktivität in GV |

Volumen-Zufuhr ohne Schock

- | | | |
|------|------|------------------|
| 5. K | - V | Kein Unterschied |
| 6. G | - GV | Kein Unterschied |

Schock ohne Vorbehandlung

- | | | |
|------|------|----------------------------|
| 7. K | - S | Kein Unterschied |
| 8. G | - GS | Höhere AFL-Aktivität in GS |

Schock nach Volumen-Zufuhr

- | | | |
|-------|-------|-------------------------|
| 9. K | - SV | Kein Unterschied |
| 10. G | - GSV | Höhere Aktivität in GSV |

Einfluß durch Volumenzufuhr auf die durch Schock und Schock in der Tragzeit hervorgerufenen Veränderungen

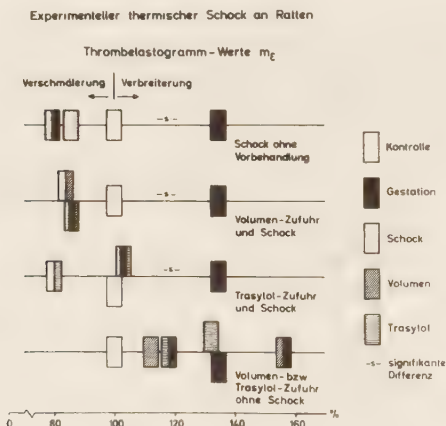
- | | | |
|--------|-------|-----------------------------|
| 11. S | - SV | Kein Unterschied |
| 12. GS | - GSV | Höhere AFL- Aktivität in GS |
| 13. S | - G | Höhere AFL-Aktivität in G |

Ergebnisse der Antifibrinolytin- Veränderungen

Es folgt aus den Vergleichspaaren:

- 1 mit 4: a) Die durch die Tragzeit entstandene Erhöhung der AFL- Aktivität bleibt in dieser Tendenz in den weiteren Tiergruppen erhalten.
- 5 und 6: b) Volumenzufuhr allein(ohne folgenden Schock) verändert den AFL-Gehalt weder beim nichtträchtigen Tier noch in der Tragzeit.
- 7 : c) Schock am nichtträchtigen Tier verändert den AFL-Gehalt nicht.
- 8 : d) Schock in der Tragzeit führt zur Erhöhung der AFL-Aktivität.
- 9 und 10: e) Die Verhältnisse in c) und d) erfahren durch die Vorausgabe von Volumen vor dem Schock keine Veränderung.
- 11: f) Nichtträchtige Tiere zeigen nach Schock mit oder ohne Volumenzufuhr- keinen Unterschied in der AFL -Aktivität.
- 12: g) Eine Vorausgabe von Volumen an das trächtige Tier vermindert den Gehalt an Antifibrinolytin nach Schockexposition.

TEG Veränderungen in der Maximalamplitude
(vgl. Tabellen XII mit XIV)
Abbildung 12



Graphische Darstellung der Veränderungen in der Maximalamplitude m_e des Thrombelastogramms nach experimentellem Schock.^e In den ersten drei Reihen sind abgebildet die Veränderungen nach experimentellem Schock ohne Vorbehandlung, Schock nach Zufuhr von isotoner NaCl-Lösung (inertes Volumen) und Schock nach Injektion von 10.000 KIE Trasytol 20 Minuten vor Versuchsbeginn. Die unterste Reihe zeigt die "Leerwerte"-Zufuhr von Volumen bzw. Trasytol ohne folgenden Schock. In jeder Reihe sind zum Vergleich die Werte der Kontrolltiere und der Tiere in der Tragzeit miteingezeichnet.

Die Verschmälerung bzw. Verbreiterung der Maximalamplitude im Thrombelastogramm sind bezogen auf die Werte der Kontrolltiere. Die resultierenden Veränderungen sind in Prozenten angegeben.

Errechnete m_e -Mittelwerte:

	m_e	%		m_e	%
K	216	100	G	290	134.42
S	185	85.64	GS	172	79.63
SV	181	83.8	GSV	185	85.64
SM	173	80.1	GSM	222	102.77
V	242	112.03	GV	338	156.47
M	289	133.9	GM	255	118.05

Auswertung der Veränderungen in der Maximalamplitude m_e
(vgl. Tabelle XX)

Gestation	-	Vergleichspaare:
1. K	- G	Breiteres m_e in G
2. S	- GS	Kein Unterschied
3. SV	- GSV	Kein Unterschied
4. SM	- GSM	Kein Unterschied
5. V	- GV	Breiteres m_e in GV
6. M	- GM	Kein Unterschied

Volumen-Zufuhr ohne Schock

7. K	- V	Kein Unterschied
8. G	- GV	Kein Unterschied

Trasylo1-Zufuhr ohne Schock

9. K	- M	Kein Unterschied
10. G	- GM	Kein Unterschied

Schock ohne Vorbehandlung

11. K	- S	Kein Unterschied
12. G	- GS	Schmäleres m_e in GS

Schock nach Volumenzufuhr

13. K	- SV	Kein Unterschied
14. G	- GSV	Schmäleres m_e in GSV

Schock nach Trasylo1-Zufuhr

15. K	- SM	Kein Unterschied
16. G	- GSM	Schmäleres m_e in GSM

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasylo1-Zufuhr auf die
durch den Schock hervorgerufenen Veränderungen

17. S	- SV	Kein Unterschied
18. S	- SM	Kein Unterschied
19. SV	- SM	Kein Unterschied

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasylo1-Zufuhr auf die
Veränderungen bei Schock in der Tragzeit

20. GS	- GSV	Kein Unterschied
21. GS	- GSM	Kein Unterschied
22. GSV	- GSM	Kein Unterschied
23. S	- G	Breiteres m_e in G

Ergebnisse der Veränderungen in m_e

Es folgt aus den Vergleichspaaren:

- | | | |
|-------------------------------------|----|---|
| 1 mit 6: | a) | Die durch die Tragzeit eingetretne Verbreiterung der Maximalamplitude wird nicht in allen Vergleichspaaren einheitlich aufrecht erhalten. |
| 2, 3, 4 : | b) | Die Aussage in a) ist Folge einer Schockexposition in der Tragzeit (siehe weitere Vergleichspaare) |
| 7 mit 10: | c) | Weder Volumen- noch Trasylol-Zufuhr allein (ohne folgenden Schock) verändern die Maximalamplitude, auch nicht in der Tragzeit. |
| 11, 13, 15,
17, 18, 19: | d) | Schock am nichtträchtigen Tier beeinflußt die Maximalamplitude nicht. Eine Vorausgabe von Volumen oder Trasylol führt ebenso keine Änderung herbei. |
| 12, 14, 16: | e) | Schock in der Tragzeit führt grundsätzlich zu einer Verschmälerung von m_e . |
| 20, 21, 22:
2 mit 4
17 mit 19 | f) | Die Veränderung in e) ist ausschließlich ein Effekt der Tragzeit und wird durch Volumen - oder Trasylol-Zufuhr vor der Schockexposition nicht beeinflußt. |
| 23, 12, 2, 1: | g) | Die in der Tragzeit eingetretene Verbreiterung von m_e reagiert auf Schock - exposition mit starker Verschmälerung. |

TEG Veränderungen in der Reaktionszeit r
in der Gerinnselfbildungszeit k und
in der Zeit bis zum Erreichen der Maximal
amplitude

(Die Werte für m_e sind gleichzeitig aufgeführt)
(vgl. Tabellen XII mit XIV)

Tier- gr.	M i t t e l w e r t e f ü r			
	r(min)	k(min)	m_e	m_e nach min
K	6.15	1.94	216	34.15
S	6.20	2.53	185	38.0
SV	6.3	2.7	181	37.2
SM	3.22	1.32	173	24.5
G	7.05	2.6	290	37.4
GS	7.74	3.0	172	43.0
GSV	8.93	2.98	185	35.9
GSM	8.18	2.75	222	39.11
V	4.9	1.4	242	42.2
M	4.21	1.69	285	37.6
GV	6.4	2.3	338	46.7
GM	9.78	3.7	255	47.8

Auswertung der Veränderungen in der Reaktionszeit r
(vgl. Tabelle XXI)

Gestation	-	Vergleichspaare:
1.	K - G	Kein Unterschied
2.	S - GS	Verlängerung in GS
3.	SV - GSV	Kein Unterschied
4.	SM - GSM	Verlängerung in GSM
5.	V - GV	Kein Unterschied
6.	M - GM	Verlängerung in GM

Volumen- Zufuhr ohne Schock

7.	K - V	Kein Unterschied
8.	G - GV	Kein Unterschied

Trasylol-Zufuhr ohne Schock

9.	K - M	Kein Unterschied
10.	G - GM	Verlängerung in GM

Schock ohne Vorbehandlung

11.	K - S	Kein Unterschied
12.	G - GS	Kein Unterschied

Schock nach Volumenzufuhr

13.	K - SV	Kein unterschied
14.	G - GSV	Verlängerung in GSV

Schock nach Trasylolzufuhr

15.	K - SM	Verkürzung in SM
16.	G - GSM	Kein Unterschied

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasylolzufuhr auf
die durch den Schock hervorgerufenen Veränderungen

17.	S - SV	Kein Unterschied
18.	S - SM	Kein Unterschied
19.	SV - SM	Kein Unterschied

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasylol-Zufuhr auf
die Veränderungen bei Schock in der Tragzeit

20.	GS - GSV	Verlängerung in GSV
21.	GS - GSM	Kein Unterschied
22.	GSV - GSM	Kein Unterschied
23.	S - G	Kein Unterschied

Auswertung der Veränderungen in der Gerinnungs- bildungszeit k

(vgl. Tabelle XXII)

Gestation	-	Vergleichspaare :
1. K	- G	Kein Unterschied
2. S	- GS	Kein Unterschied
3. SV	- GSV	Kein Unterschied
4. SM	- GSM	Verlängerung in GSM
5. V	- GV	Kein Unterschied
6. M	- GM	Verlängerung in GM

Volumenzufuhr ohne Schock

7. K	- V	Kein Unterschied
8. G	- GV	Kein Unterschied

Trasyloolzufuhr ohne Schock

9. K	- M	Kein Unterschied
10. G	- GM	Verlängerung in GM

Schock ohne Vorbehandlung

11. K	- S	Kein Unterschied
12. G	- GS	Kein Unterschied

Schock nach Volumenzufuhr

13. K	- SV	Kein Unterschied
14. G	- GSV	Kein Unterschied

Schock nach Trasyloolzufuhr

15. K	- SM	Kein Unterschied
16. G	- GSM	Kein Unterschied

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasyloolzufuhr auf die durch den Schock hervorgerufenen Veränderungen

17. S	- SV	Kein Unterschied
18. S	- SM	Kein Unterschied
19. SV	- SM	Verkürzung in SM

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasyloolzufuhr auf die Veränderungen bei Schock in der Tragzeit

20. GS	- GSV	Kein Unterschied
21. GS	- GSM	Kein Unterschied
22. GSV	- GSM	Kein Unterschied
23. S	- G	Kein Unterschied

Auswertung der Veränderungen der Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude m_e
(vgl. Tabelle XXIII)

Hestation	-	Vergleichspaare:
1. K	- G	Kein Unterschied
2. S	- GS	Kein Unterschied
3. SV	- GSV	Kein Unterschied
4. SM	- GSM	Verlängerung in GSM
5. V	- GV	Kein Unterschied
6. M	- GM	Verlängerung GM

Volumenzufuhr ohne Schock

7. K	- V	Verkürzung in K
8. G	- GV	Kein Unterschied

Trasylolzufuhr ohne Schock

9. K	- M	Kein Unterschied
10. G	- GM	Verlängerung in GM

Schock ohne Vorbehandlung

11. K	- S	Kein Unterschied
12. G	- GS	Kein Unterschied

Schock nach Volumenzufuhr

13. K	- SV	Kein Unterschied
14. G	- GSV	Kein Unterschied

Schock nach Trasylolzufuhr

15. K	- SM	Verkürzung in SM
16. G	- GSM	Kein Unterschied

Einfluß durch Volumen-bezw. Trasylolzufuhr auf die durch den Schock hervorgerufenen Veränderungen

17. S	- SV	Kein Unterschied
18. S	- SM	Verkürzung in SM
19. SV	- SM	Verkürzung in SM

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasylolzufuhr auf die Veränderungen bei Schock in der Tragzeit

20. GS	- GSV	Kein Unterschied
21. GS	- GSM	Kein Unterschied
22. GSV	- GSM	Kein Unterschied
23. S	- G	Kein Unterschied

Ergebnisse der Veränderungen

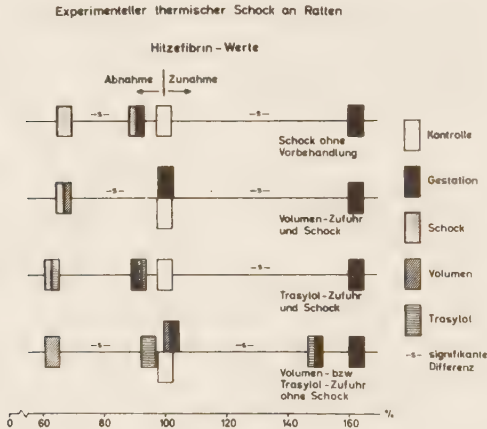
- in der Reaktionszeit r ,
- der Gerinnselbildungszeit k und
- der Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude m_e

Das Verhalten der Reaktionszeit, der Gerinnselbildungszeit und der Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude stellt sich nicht einheitlich dar. Aus den vorliegenden Vergleichspaaren lassen sich signifikant gesicherte Veränderungen mit einheitlicher Bewegungsrichtung nicht ablesen. Die wenigen Vergleichspaare mit statistisch gesicherter, einheitlicher Bewegungsrichtung (Vergleichspaare 4,6 und 10) erlauben keinen Schluß auf ein verändertes Verhalten bei den untersuchten Tiergruppen.

Hitze fibrin- Veränderungen

(vgl. Tabelle XV)

Abbildung 13



Graphische Darstellung der Veränderungen im Hitze fibrin-Gehalt des Plasmas nach experimentellem Schock. Die drei ersten Reihen zeigen die Veränderungen nach experimentellem Schock ohne Vorbehandlung, Schock nach Zufuhr von inertem Volumen und Schock nach Injektion von 10.000 KIE Trasylol 20 Minuten vor Versuchsbeginn. Die unterste Reihe bringt die Leerwerte zur Darstellung. Injektion von Volumen bzw. Trasylol ohne folgenden Schock. Zum Vergleich sind die Werte der Kontrolltiere und der Tiere in der Tragzeit mit eingezeichnet.

Der veränderte Hitze fibringehalt ist -bezogen auf den Kontrollwert - in Prozenten angegeben.

Errechnete Mittelwerte des Hitze fibrins:

	mg%	%		mg%	%
K	293	100	G	476	162.4
SV	196	66.9	GSV	294	100.34
S	199	67.9	GS	266	90.7
SM	184	62.8	GSM	268	91.46
V	184	62.8	GV	298	101.7
M	277	94.53	GM	436	148.8

Auswertung der Hitzefibrin-Veränderungen
(vgl. Tabelle XXIV)

Gestation	-	Vergleichspaare
1. K	- G	Mehr Hitzefibrin in G
2. S	- GS	Mehr Hitzefibrin in GS
3. SV	- GSV	Mehr Hitzefibrin in GSV
4. SM	- GSM	Kein Unterschied
5. V	- GV	Mehr Hitzefibrin in GV
6. M	- GM	Mehr Hitzefibrin in GM

Volumen-Zufuhr ohne Schock

7. K	- V	Weniger Hitzefibrin in V
8. G	- GV	Weniger Hitzefibrin in GV

Trasylol-Zufuhr ohne Schock

9. K	- M	Kein Unterschied
10. G	- GM	Kein Unterschied

Schock ohne Vorbehandlung

11. K	- S	Weniger Hitzefibrin in S
12. G	- GS	Weniger Hitzefibrin in GS

Schock nach Volumen-Zufuhr

13. K	- SV	Weniger Hitzefibrin in SV
14. G	- GSV	Weniger Hitzefibrin in GSV

Schock nach Trasylol-Zufuhr

15. K	- SM	Weniger Hitzefibrin in SM
16. G	- GSM	Weniger Hitzefibrin in GSM

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasylol-Zufuhr auf die durch den Schock hervorgerufenen Veränderungen

17. S	- SV	Kein Unterschied
18. S	- SM	Kein Unterschied
19. SV	- SM	Kein Unterschied

Einfluß durch Volumen -bzw. Trasylol-Zufuhr auf die Veränderungen bei Schock in der Tragzeit

20. GS	- GSV	Kein Unterschied
21. GS	- GSM	Kein Unterschied
22. GSV	- GSM	Kein Unterschied
23. S	- G	Weniger Hitzefibrin in S

Ergebnisse der Hitzefibrin- Veränderungen

Es folgt aus den Vergleichspaaren:

- 1 mit 6: a) Die durch die Tragzeit hervorgerufene Vermehrung des zirkulierenden Fibrinogens bleibt in den weiten Tiergruppen nahezu einheitlich erhalten.
- 7,8 : b) Nach Volumenzufuhr ohne folgenden Schock ist beim nichtträchtigen Tier wie in der Tragzeit das Fibrinogen vermindert.
- 9, 10 : c) Trasylol ohne folgenden Schock verändert die Ausgangslage nicht - auch nicht in der Tragzeit.
- 11 mit 16 d) Schock am nichtträchtigen Tier führt
17 mit 22 : ebenso wie Schock in der Tragzeit zu einer Verminderung des zirkulierenden Fibrinogens. Die Vorgabe von Volumen oder Trasylol nimmt auf diese Verminderung keinen Einfluß.
- 23, 12, 21 : e) Schock in der Tragzeit hat eine stärkere Fibrinogenverminderung zur Folge als Schock am nichtträchtigen Tier.

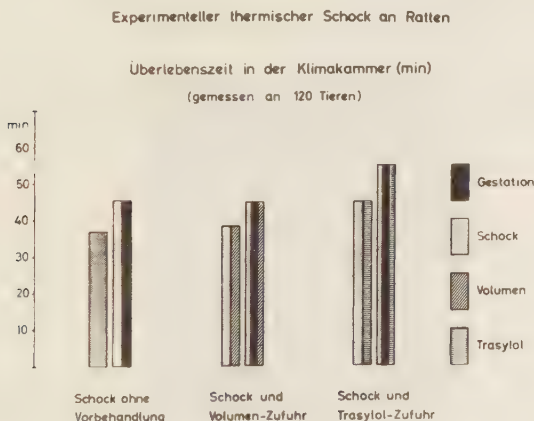
II. Ergebnisse außerhalb der Blutuntersuchungen

1) Überlebenszeit in der Klimakammer

Die Überlebenszeit ist definiert als die Zeit vom Einbringen der Tiere in die Klimakammer bis zur Entwicklung des irreversiblen Schocks und Entnahme aus der Kammer im Stadium IV b (siehe S. 29). Diese Zeit wurde gemessen an je 20 nichtträchtigen und trächtigen Tieren der Gruppen Schock ohne Vorbehandlung und Schock nach Volumen- bzw. Trasylol-Zufuhr.

Das Ergebnis bringt die Abbildung 14 zur Darstellung; die Meßwertreihen finden sich im Anhang in Tabelle XVI.

Abbildung 14



Graphische Darstellung der Überlebenszeiten von Ratten beim experimentellen Schock in der Klimakammer. Die Säulen zeigen paarweise von links nach rechts die Überlebenszeiten der nichtträchtigen und trächtigen Tiere beim Schock ohne Vorbehandlung, Schock nach Zufuhr von inertem Volumen (isotone NaCl-Lösung) und Schock nach iv. Injektion von 10 000 KIE Trasylol 20 Minuten vor Exposition in der Klimakammer; die Säulenhöhe entspricht den errechneten Mittelwerten. Unterscheidung der Tiergruppen durch Schablonenmuster.

Errechnete Mittelwerte der Überlebenszeiten:

	min	%		min	%		min	%
S	37.2	100	SV	38.8	104.3	SM	45.2	121.7
GS	45.6	122.6	GSV	45.4	122.0	GSM	54.7	147.2

Auswertung der Veränderungen in der Überlebenszeit
(vgl. Tabelle XXV)

Gestation - Vergleichspaare:

- | | |
|-------------|-------------------------------|
| 1. S - GS | Längere Überlebenszeit in GS |
| 2. SV - GSV | Längere Überlebenszeit in GSV |
| 3. SM - GSM | Längere Überlebenszeit in GSM |

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasylolzufuhr
auf die Überlebenszeit der Gruppe S

- | | |
|------------|------------------------------|
| 4. S - SV | Kein Unterschied |
| 5. S - SM | Längere Überlebenszeit in SM |
| 6. SV - SM | Längere Überlebenszeit in SM |

Einfluß durch Volumen- bzw. Trasylolzufuhr
auf die Überlebenszeit der Gruppe GS

- | | |
|-------------|-------------------------------|
| 7. GS - GSV | Kein Unterschied |
| 8. GS - GSM | Längere Überlebenszeit in GSM |
| 9. GSV- GSM | Längere Überlebenszeit in GSM |

Ergebnisse der Überlebenszeit-Veränderungen

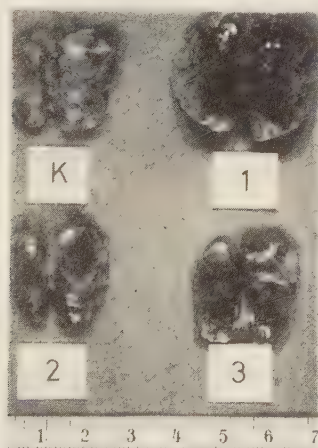
Es folgt aus den Vergleichspaaren:

- | | |
|---------------------|--|
| 1 mit 3 | a) Ratten in der Tragzeit tolerieren die Exposition im experimentellen thermischen Schock länger als nichtträchtige Tiere. |
| 4 und 7
6 und 9: | b) Eine Vorausgabe von Volumen kann weder bei nichtträchtigen noch bei trächtigen Tieren die Überlebenszeit verlängern. |
| 5 und 8
6 und 9: | c) Die Gabe von Trasylol vor der Schockexposition führt zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Dieser Effekt ist ausschließlich medikamentös bedingt. |

2) Makroskopische Beobachtungen an Organen nach experimentellem Schock

Bei allen durch den Schock geschädigten Tieren wurden unmittelbar nach der Blutentnahme mehrere Organe makroskopisch inspiziert. Während die Oberflächen der Nieren und Nebennieren, der Leber und des Darms nicht verändert erschienen, fielen bei einer Reihe von Tieren Veränderungen an den Lungenoberflächen auf - vorwiegend Blutungsherde von unterschiedlicher Größe und Anzahl; häufig vergesellschaftet war ein mehr oder minder stark ausgeprägtes Lungenödem (Abbildungen 15 mit 17).

Abbildung 15



Frischpräparate von Lungen geschlechtsreifer weiblicher, nichtträchtiger Ratten gleicher Gewichtsklasse. Zur besseren Vergleichsmöglichkeit wurden die Tiere nach 30 Minuten gleichzeitig der Klimakammer entnommen.

- K Normales Lungenpräparat aus der Kontrollgruppe
1 Lunge nach Schockexposition aus der Gruppe S
2+3 Lungen nach Schockexposition aus der Gruppe SM;
Vorbehandlung mit Trasylol 50 KIE/g/KG iv.
20 Minuten vor Versuchsbeginn.

Die in Abbildung 15 gezeigte Lunge aus der Tiergruppe S bietet nach experimentellem Schock ein massives Lungenödem mit großflächigen Blutungen; im Vergleich dazu weisen die Lungen der mit Trasylol vorbehandelten Tiere kein Ödem und weniger Blutungen auf.

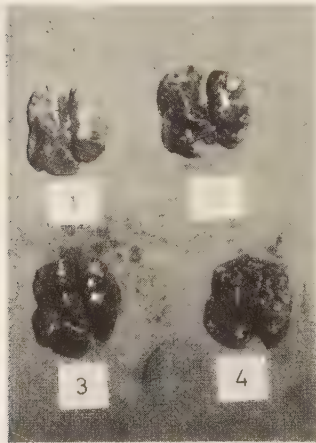


Abbildung 16

Lungenpräparate von Ratten nach experimentellem Schock. Nichtträchtige Tiere gleicher Gewichtsklasse. Die Überlebenszeit betrug für die Tiere 1 und 3 je 33 Minuten, für die Tiere 2 und 4 je 38 Minuten.

- 1+2 Lungen nach Schockexposition aus der Gruppe SM;
Vorbehandlung mit Trasylol 45 KIE/g/KG iv.
20 Minuten vor Versuchsbeginn.
- 3+4 Lungen nach Schockexposition aus der Gruppe SV;
Vorbehandlung mit physiologischer Kochsalzlösung
2.0 ml iv. 20 Minuten vor Versuchsbeginn.

Bei vergleichbaren Überlebenszeiten weisen die mit Trasylol vorbehandelten Tiere graduell geringere Lungenveränderungen auf. Im Gegensatz zur nahezu unveränderten Lunge 1 finden sich an der Lunge 3 bereits vereinzelt punktförmige Blutungsherde und Zeichen ei-

ner beginnenden Stauung, erkenntlich am dunkleren Farbton. Die Lunge 4 bietet im Vergleich zur Lunge 2 eine wesentlich größere Anzahl punktförmiger Oberflächenblutungen mit Neigung zu flächenhafter Ausdehnung.

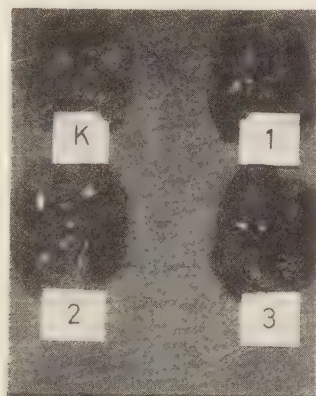


Abbildung 17

Lungenpräparate hochträchtiger Ratten gleicher Gewichtsklasse nach experimentellem Schock.

- K Lunge einer Ratte aus der Tiergruppe G
- 1 Lunge einer Ratte aus der Tiergruppe GS
Überlebenszeit 41 Minuten
- 2 Lunge einer Ratte aus der Tiergruppe GSV
Überlebenszeit 36 Minuten
- 3 Lunge einer Ratte aus der Tiergruppe GSM
Überlebenszeit 45 Minuten

Während an der Lunge 1 flächenhafte Blutungen zu sehen sind, zeigt die Lunge 2 neben einer ausgedehnten hämorrhagischen Infarzierung bereits eine deutliche Größenzunahme (Lungenödem). Die Lunge 3 ist zwar ebenso

ödematös aufgequollen, doch bietet sie keine Oberflächenblutungen.

Die zahlenmäßige Gesamtaufstellung der makroskopisch beobachteten Lungenveränderungen nach experimentellem Schock findet sich in Tabelle 7. (Die Einteilung in der Reihenfolge Blutungen - Blutungen mit Ödem - Ödem - läßt keine Schlüsse auf den Ablauf einer Schadenskette zu).

Tabelle 7

Makroskopisch sichtbare Veränderungen an Lungenoberflächen von Ratten nach experimentellem Schock

Tier- gr.	Zahl	V o r w i e g e n d						Keine Ver- änderungen	
		Blutungen		Blutungen und Ödem		Ödem		abs.	%
		abs.	%	abs.	%	abs.	%		
S	14	4	28.5	6	42.8	3	21.4	1	7.1
SV	9	3	33.3	4	44.4	2	22.2	0	0
SM	16	4	25.0	4	25.0	1	6.2	7	43.8
GS	7	3	42.8	3	42.8	0	0	1	14.2
GSV	10	4	40.0	4	40.0	1	10.0	1	10.0
GSM	11	3	27.3	1	9.09	1	9.09	6	54.2

Die Tabelle läßt erkennen, daß die mit Trasylol vorbehandelten Tiergruppen weniger häufig makroskopisch sichtbare Lungenveränderungen aufweisen als die Gruppen, die vor der Schockexposition nicht oder nur durch Volumenzufuhr vorbehandelt worden waren. Besonders deutlich tritt dieser Effekt in der Tragzeit hervor.

Weiter fällt auf, daß die Gabe von physiologischer Kochsalzlösung (Volumen) vor dem Schock keinen nennenswerten Einfluß auf die Entwicklung der aufgeführten Veränderungen nehmen kann.

In der Tragzeit besteht offensichtlich eine vermehrte Tendenz zum Auftreten von Lungenblutungen. Die Kombination von Blutungen und Ödem dagegen weist bei den nichtträchtigen Tieren ohne Vorbehandlung die gleiche Häufigkeit auf wie in der Gestationsperiode. Das gilt auch für die mit Volumenzufuhr vorbehandelten Tiergruppen, während bei den "Trasylol-Tieren", besonders in der Tragzeit, die Rate erheblich reduziert ist.

Auffallend gering ist die Anzahl der in der Tragzeit beobachteten, isoliert aufgetretenen Lungenödeme. Hier läßt sich ein präventiver Effekt des Trasylol nicht nachweisen.

Die angeführten makroskopisch sichtbaren Veränderungen der Lungen und ihrer Oberflächen sind in ihrem Auftreten wesentlich vom zeitlichen Ablauf des Schockgeschehens bestimmt. Blutungen und Ödem als Ausdruck einer gestörten Gefäßwand-Schrankenfunktion im lokalen Kreislaufversagen lassen eine Beteiligung des ortsständigen oder zirkulierenden fibrinolytischen Potentials annehmen. Eine Gabe von Trasylol vor der Schockexposition führt zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit und zur Verzögerung von Schockfolgen in der terminalen Strombahn. Dieser antifibrinolytische und permeabilitätssenkende Effekt des Trasylol läßt sich eindrucksvoll auch im histomorphologischen Bild veranschaulichen.

III. Darstellung histomorphologischer Befunde nach experimentellem Schock

LETTERER (1959) unterscheidet die Störungen des Kreislaufs in der terminalen Strombahn nach aufeinanderfolgenden Stadien: Passive Hyperämie, verlangsamte Strömung (Peristase) und Stillstand des Gefäßinhalts (Stase). Wesentliches Unterscheidungsmerkmal dieser nur graduell verschiedenen Veränderungen ist im morphologischen Bild der Verteilungszustand des Gefäßinhalts. Während bei der passiven Hyperämie die physiologische Verteilung der Blutsäule noch anhält und die Erythrozyten gut gegeneinander abzugrenzen sind, ist beim vollständigen Stillstand der Strömung die Kapillare mit einer homogenen Masse ausgefüllt: Die einzelnen Erythrozyten sind nicht mehr sichtbar zu trennen, sie sind völlig miteinander verklebt (Stase).

Der passiven Hyperämie folgt als erstes Anzeichen der inkohärenten Durchströmung des Kapillarbettts die sogenannte "körnige Strömung" (Ataxie, "conglutination"), im morphologischen Bild erkennbar am Auftreten einzelner Erythrozytenhaufen, wobei die Abgrenzung der Erythrozyten voneinander noch möglich ist. Die zunehmende Strömungsverlangsamung führt zum vermehrten Auftreten von Erythrozytenklumpen. Die Trennung in einzelne Erythrozyten wird unmöglich. Diese meist durch unvollständige Arteriolenkontraktion verursachte Blutstromverlangsamung bezeichnet RICKER (1924) als "prästatische Hyperämie". LETTERER (1959) wählt dagegen den Begriff der "peristatischen Hyperämie" oder Peristase, da nicht jeder prästatische Zustand die Stase zur Folge haben muß, sondern nach Auflösen der Aggregationen zu physiologischen Durchströmungsverhältnissen zurückkehren kann, ohne das Stadium der Stase überhaupt erreicht zu haben.

KNISELY (1965) betrachtet dieses Zwischenstadium nach dem Grad der Erythrozytenverklumpung und sieht den nächsten Schritt zur Stase nach der "conglutination" im "sludging" des Blutes. Dieses "sludge"-Phänomen ist typisch für die Morphologie des örtlichen Kreislaufversagens beim Schock (WIGGERS 1950).

Erythrozytenaggregation und Strömungsverlangsamung führen zur Separierung von Plasma und Blutzellen im Gefäßlumen (GELIN 1964) und in der Folge zu deren Austritt in den perivasalen Raum. Das morphologische Äquivalentbild an der Lunge zeigt hier Erythrozytenanhäufungen und Ödem in den Alveolenräumen (Abbildung 18). Die Plasmadiapedese geht der Erythrodiapedese voraus. Das Ausmaß der Erythrodiapedese ist der zunehmenden Erythrozytenverklumpung im Verlauf der peristatischen Hyperämie direkt proportional. Bei Eintreten der Stase findet keine Erythrodiapedese mehr statt.

Passive Hyperämie, Peristase und Stase werden in ihrem konsequenten Ablauf von der Intensität und Dauer des auslösenden Schockgeschehens bestimmt. Da nicht alle Gewebeabschnitte gleichermaßen zu gleicher Zeit von der lokalen Kreislaufstörung betroffen werden, sind die Veränderungen im morphologischen Bild nebeneinander und ineinander übergehend zu finden. Wesentlich ist, daß selbst so schwere Störungen in der terminalen Strombahn wie die Stase bei Erlöschen der auslösenden Ursache voll reversibel sind, also physiologische Kreislaufbedingungen wiederhergestellt werden können.

Hält die Wirksamkeit des Schocks weiter an, so resultiert aus der noch reversiblen Stase die irreversible Thrombose. Es kommt zu Thrombozyten- und Leukozytenaggregationen, zur peripheren Aktivierung der Gerinnung und damit zu intravasaler Fibrinausfällung ("weißer sludge" LASCH 1967). (Abbildung 21).

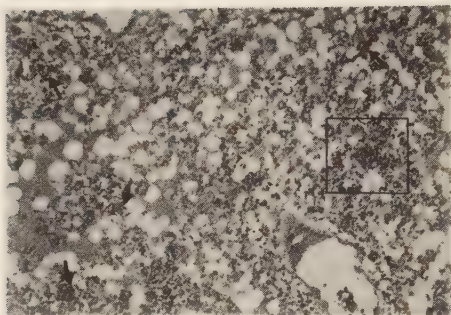


Abbildung 18 Übersicht

Lunge einer geschlechtsreifen weiblichen, nichtträchtigen Ratte der Gruppe S. Zustand nach experimentellem Schock. Überlebenszeit 47 Minuten.

Das Bild zeigt ein massives Lungenödem mit mehreren Blutungsherden und Austritt von Erythrozyten in die Alveolenräume (→). Hyperämische Kapillaren. Die Lungenarchitektur ist nicht zu erkennen. In der rechten Bildhälfte ein größerer Blutungsherd (□), darunter ein schräg angeschnittenes leeres Gefäß. (Die optisch leeren Räume in den Alveolen sind artefiziell durch die Präparation entstanden).
Tier-Nr. 486, Färbung HE, Vergrößerung 100 fach.

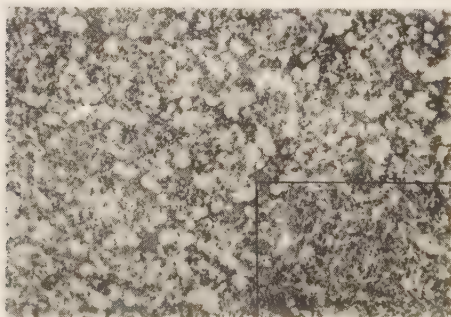


Abbildung 19 Gleicher Bezirk wie in Abbildung 18

Anfärbung des fibrinhaltigen Plasmaexsudates in den Alveolen. In der rechten Bildhälfte unten ein größerer Blutungsherd (□). Erythrozyten dunkelorange.
Tier-Nr. 486, Fibrinfärbung Ladewig, Vergrößerung 100 fach.

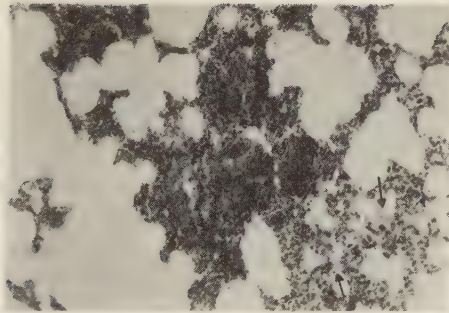


Abbildung 20

Schnitt durch die Lunge einer weiblichen nichtträchtigen Ratte der Gruppe S. Schockexposition 30 Minuten. (Präparat der Lunge 1 der Abbildung 15).

Ausgedehnter Blutungsherd über mehrere Alveolenräume. Perivaskuläre Veränderungen der Kapillaren in den Alveolarsepten. Rechts unten im Bild ist noch das Lungenödem angedeutet (→) (hellrot gefärbte Plasmozonen; die leeren Alveolen sind durch die Präparation entstanden). Schwarze Formolkristalle im Bereich der Erythrozytenanhäufungen (Artefakt).
Tier-Nr. 432, Färbung HE, Vergrößerung 250x.

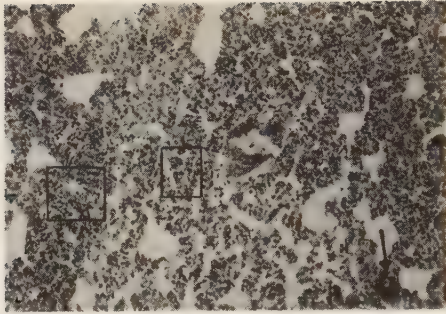


Abbildung 21

Schnitt durch die Lunge einer weiblichen hochträchtigen Ratte der Gruppe GSV. Zustand nach experimentellem Schock, Vorbehandlung durch Volumenzufuhr, Überlebenszeit 53 Minuten.

Das Bild zeigt ausgedehnte Blutungen in die Alveolen (□). Stellenweise Plasmaaustritte (Ödem) und atelektatische Zonen. Rechts unten ein Gefäß mit intravasaler Fibrinierung ("weißer sludge") (→). Tier-Nr. 454, Färbung Ladewig, Vergrößerung 100x.

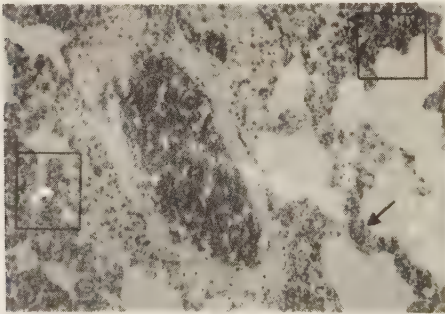


Abbildung 22

Schnitt durch ein arterielles Gefäß in der Lunge einer hochträchtigen Ratte der Gruppe GS. Zustand nach experimentellem Schock, Überlebenszeit 49 Minuten.

Peristase: Verklumpter Gefäßinhalt (sludge), Austritt von Plasma. Teils extrem gefüllte Kapillaren (→) in den Alveolarsepten, teils bereits mit Erythrozyten angefüllte Alveolen (□).

Tier-Nr. 456, Färbung HE, Vergrößerung 250x.

Die Wirksamkeit des vor der Schockexposition verabreichten Proteaseninhibitors läßt sich auch im histomorphologischen Bild verdeutlichen. Das Ausmaß der in den Abbildungen 18 mit 22 gezeigten Veränderungen ist nach Trasylol qualitativ stark vermindert (Abbildung 23 und 24).

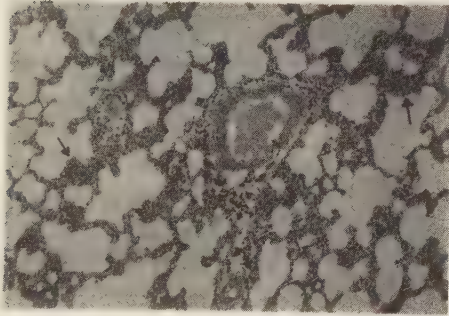


Abbildung 23 Übersicht

Schnitt durch die Lunge einer weiblichen nichtträchtigen Ratte der Gruppe SM. Schockexposition 30 Minuten. Vorbehandlung mit 50 KIE Trasylol/g/KG iv. 20 Minuten vor Versuchsbeginn. (Präparat der Lunge 3 in Abbildung 15; vgl. auch Abbildung 20).

Das Bild zeigt die in der Umgebung eines arteriellen Gefäßes liegenden Alveolarlichtungen. Im Gefäß Anfärbung von Plasma. Die Alveolarstruktur ist weitgehend erhalten. Teilweise passive Hyperämie der Kapillaren in den Alveolarsepten (→). Keine Blutungsherde, kein Austritt von Erythrozyten in die Alveolarräume, kein Hinweis für Ödem.

Tier-Nr. 433, Färbung HE, Vergrößerung 100 x.

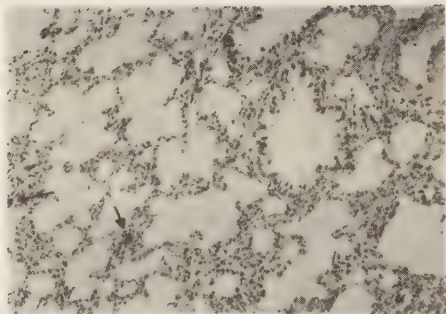


Abbildung 24 Übersicht

Schnitt durch die Lunge einer weiblichen hochträchtigen Ratte der Gruppe GSM. Überlebenszeit 68 Minuten. Vorbehandlung mit 50 KIE Trasylol iv. 20 Minuten vor der Schockexposition.

Das Bild zeigt die in der Umgebung eines Bronchus und einer Arterie liegenden Alveolarlichtungen. Teilweise passive Hyperämie der Kapillaren. Wenige Alveolarräume sind mit Erythrozyten angefüllt. In der linken Bildhälfte finden sich Gefäße mit intravasaler Fibrinierung (→). Tier-Nr. 452, Färbung Ladewig, Vergrößerung 160 x.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Störungen in der terminalen Strombahn und eine Steigerung des fibrinolytischen Potentials ätiopathogenetisch eng verknüpft sind. Merkmale lokalen Kreislaufversagens, wie "sludge" und die Zunahme extravasal gezählter Erythrozyten im fetalen Gehirn des Kaninchens, korrelieren mit einer Verschiebung des Aktual- p_H und einer Steigerung der plasmatischen fibrinolytischen Aktivität (LUDWIG 1968).

In venös gestauten, separierten Kreislaufabschnitten nimmt die fibrinolytische Aktivität zu (TODD 1964; I.M. NILSSON u. Ma. 1967). Bereits die Verengung der Vasa vasorum als Folge des hypoxischen Reizes bei Stase löst eine Freigabe des in der Gefäßwand lokalisierten Gewebe-Aktivators der Fibrinolyse aus (KWAAN und ASTRUP 1967). Die Störungen in der Schrankenfunktion der Gefäßwand sind also wesentlich auf peristatische Veränderungen des Gefäßinhalts zurückzuführen. Hier trifft sich das "hypoxische Prinzip" mit dem der "Permeabilitätspathologie" (LETTERER 1959).

Die hohe fibrinolytische Aktivität in den Gefäßwänden (ASTRUP und BULUK 1963) und im Lungengewebe (ASTRUP und ALBRECHTSEN 1957) der Ratte, die in unseren Versuchen festgestellte Steigerung des plasmatischen fibrinolytischen Potentials und letztendlich die Intensität des Schockgeschehens machen das Ausmaß der beschriebenen Veränderungen nach experimentellem Schock erklärbar. Die Verschiebung des Aktual- p_H findet noch an anderer Stelle ihr morphologisches Äquivalent. Längerdauernde Hypoxämie und Hypoxydose führen zu schweren irreversiblen Veränderungen am Zentralnervensystem. Eine der Prä-dilektionsstellen ist bei den Nagetieren die Purkinje-Zellreihe des Kleinhirns. Hier finden sich nach Exposition in der Klimakammer verklumpte, chromatinreiche Kerne und eine Auflösung der Nisslschen Schollen, - insgesamt das Bild der akuten Ganglienzellnekrose, die in vollständiger Auflösung endet (Abbildung 26). Dies hat auch COLMANT (1965) in seinen Versuchen zeigen können. Der präventive Effekt des Proteinase-Inhibitors läßt sich hier ebenso eindrucksvoll beweisen: Die Veränderungen sind auffallend gering bei gleicher Expositionszeit mit dem nicht vorbehandelten Tier (Abbildung 27). In den gesamten Befunden an den Purkinje-Zellen des Kleinhirns sahen wir schließlich auch den - indirekt - gültigen Beweis für die Wirksamkeit des von uns gewählten Schockmodells.

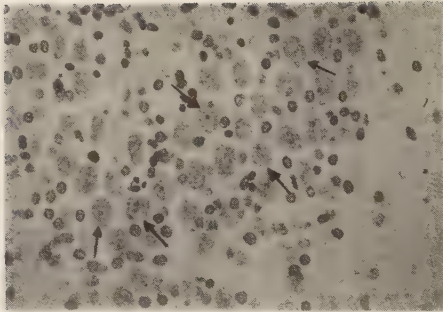


Abbildung 25

Normale Purkinjezellen in der Kleinhirnrinde der Ratte (→).
Färbung nach PISCHINGER, Vergrößerung 320 x.

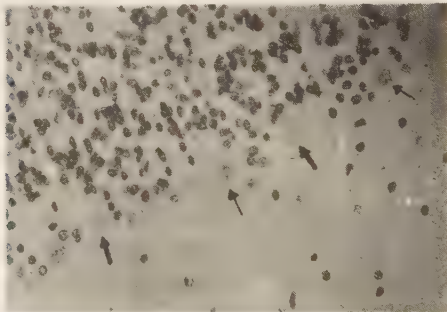


Abbildung 26

Purkinjezellen in der Kleinhirnrinde der Ratte. Zustand
nach experimentellem Schock, keine Vorbehandlung. Über-
lebenszeit 50 Minuten.
Akute Ganglienzellnekrose (→), Auflösung der Strukturen (⇐).
Färbung nach PISCHINGER, Vergrößerung 320 x.

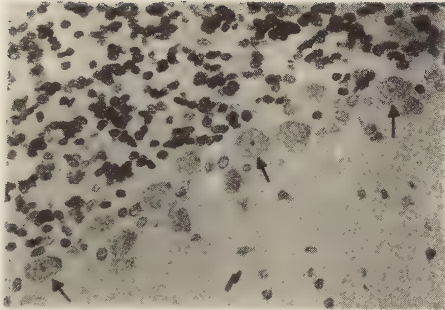


Abbildung 27

Purkinjezellen in der Kleinhirnrinde der Ratte. Zustand nach experimentellem Schock. Vorbehandlung mit 40 KIE Trasylol iv. 20 Minuten vor der Schockexposition. Überlebenszeit 50 Minuten.

Im Vergleich zu Abbildung 26 finden sich hier nahezu unveränderte Ganglienzellen mit kleinem chromatinarmen Kern und normaler heller Kernblase (↔). Eine Auflösung der Schollensubstanz ist nicht zu erkennen.

Färbung nach PISCHINGER, Vergrößerung 400 x.

IV. Zusammenstellung und Besprechung sämtlicher Ergebnisse

1) Ergebnisse aus den Blutuntersuchungen für das fibrinolytische Potential

Profibrinolysin

Der experimentelle Schock bewirkt bei der nicht-trächtigen und trächtigen Ratte eine Verlängerung der Profibrinolysinzeit; das meßbare Profibrinolysin ist also nach Schock vermindert.

Bezogen auf die Kontrollgruppe (MW 7.38 min $\hat{=}$ 100 %) beträgt diese Verminderung:

- in der Gruppe S annähernd 25 % (MW 9.12 min $\hat{=}$ 76.15 %)

- in der Gruppe GS rund 75 % (MW 12.96 min $\hat{=}$ 24.4%).

Die Tragzeit allein (G) führt jedoch bereits zu einer Verlängerung der Profibrinolysinzeit (MW 10.79 min $\hat{=}$ 53.8 %). Legt man diesen Wert zugrunde, dann resultiert aus dem Schock in der Tragzeit eine effektive Verminderung des Profibrinolysins von 12 %, also etwa nur die Hälfte des vergleichbaren Wertes beim nicht-trächtigen Tier.

Die Tiergruppen SV (MW 9.19 min $\hat{=}$ 75.48 %) und SM (MW 9.07 min $\hat{=}$ 77.11 %) unterscheiden sich in ihren Profibrinolysinzeiten nur gering von der Tiergruppe S.

Die Gabe von Trasylol an trächtige Tiere vor dem Schock (GSM: MW 10.72 min $\hat{=}$ 54.8 %) führt zu PFLzeiten, die mit denen der Tiergruppe G nahezu vollständig übereinstimmen. Die entsprechende Tiergruppe mit Volumenzufuhr (GSV: MW 12.53 min $\hat{=}$ 30.22 %) zeigt keinen Unterschied gegenüber der Gruppe GS.

"Leerwerte": Durch Zufuhr von Volumen (V: MW 7.91 min $\hat{=}$ 92.82 %; GV: MW 10.79 min $\hat{=}$ 53.8 %) oder Trasylol

(M: MW 7.87 min $\pm$ 93.97 %; GM: MW 11.21 $\pm$ 48 %) allein ohne folgenden Schock wird die Ausgangslage nicht signifikant verändert.

Antifibrinolysin

Die antifibrinolytische Aktivität ist nach experimentellem Schock beim nichtträchtigen Tier nur gering verändert (K: MW 6.74 min $\pm$ 100 %; S: MW 7.09 min $\pm$ 105.2 %). Der Unterschied ist nicht signifikant. Ebenso bewirkt die Voraussgabe von Volumen (SV: MW 7.62 min $\pm$ 113.0 %) vor der Schockexposition keinen signifikanten Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe.

In der Tragzeit dagegen läßt sich bereits eine deutliche Verlängerung der AFL-Zeit, also ein Anstieg der Antiplasmin-Aktivität feststellen (G: MW 8.89 min $\pm$ 131.9 %), der nach zusätzlicher Schockexposition sehr hohe Werte erreicht (GS: MW 14.03 $\pm$ 208.16 %). Nach Voraussgabe von Volumen und folgendem Schock in der Tragzeit ist die Antifibrinolysinzeit nur auf 11.54 min angestiegen (GSV: MW $\pm$ 171.22 %).

Bezogen auf den Mittelwert der Gruppe G (Hier $\pm$ 100 %) ergibt sich für GS ein Anstieg der Antiplasminaktivität um 57.82 %, für GSV um 29.8 %.

"Leerwerte": Eine Zufuhr von Volumen ohne folgenden Schock führt weder beim nichtträchtigen Tier (V: MW 6.90 min $\pm$ 102.37 %) noch in der Tragzeit (GV: MW 8.95 min $\pm$ 132.83 %) zu einer signifikanten Veränderung gegenüber den Gruppen K und G.

Thrombelastogramm m_e

Die maximale Thrombuselastizität im Nativblutthrombelastogramm ist beim nichtträchtigen Tier nach Schock zwar verringert, jedoch nicht signifikant (K: MW 216; S: MW 185). Durch die Verabreichung von Volumen oder Trasylol vor dem Schock wird diese Tendenz nicht nachhaltig beeinflusst (SV: MW 181; SM: MW 173).

In der Tragzeit findet sich dagegen eine signifikante Verbreiterung der Maximalamplitude (G: MW 290), die nach Schockexposition eine deutliche Verschmälnerung erfährt (GS: MW 172). Diese Verschmälnerung ist signifikant. Volumen- bzw. Trasylolzufuhr vor dem Schock beeinflussen diesen Effekt nicht signifikant (GSV: MW 185; GSM: MW 222).

"Leerwerte": Volumenzufuhr beim nichtträchtigen Tier ohne folgenden Schock läßt eine Verbreiterung des Scherausschlags erkennen, doch bleibt diese Veränderung innerhalb der Signifikanzschränken (V: MW 242). Nach Trasylol-Applikation ist die Verbreiterung von m_e noch deutlicher, aber ebenfalls nicht signifikant (M: MW 285).

Volumenzufuhr ohne Schock in der Tragzeit führt zu extremen Werten, deren Mittelwert sich nur schwer einordnen läßt (GV: MW 338), während die entsprechende Trasylolgruppe - vollständig entgegengesetzt - im Mittelwert eine Verschmälnerung gegenüber der Gruppe G zeigt (GM: MW 255).

Thrombelastogramm

- Reaktionszeit r
- Gerinnselbildungszeit k
- Zeit bis zum Erreichen
von m_e

Während der Tragzeit kommt es nur zu einer geringen - statistisch nicht signifikanten - Verzögerung. Ebenso finden sich nach Schockexposition trächtiger wie nichtträchtiger Ratten keine signifikanten Veränderungen. Die Gabe von Volumen vor der Schockexposition ändert bei den nichtträchtigen Tieren die Verhältnisse nicht; dagegen kommt es in der Tragzeit zu einer nicht erklärlichen signifikanten Verlängerung der Reaktionszeit (k und m_e verhalten sich nicht gleichsinnig). Auffallend ist für r , k und m_e nach min eine signifikante Verkürzung bei den nichtträchtigen Tieren nach Trasylolzufuhr vor der Schockexposition. Trasylolgabe in der Tragzeit bewirkt keine Änderung gegenüber den Vergleichsgruppen GS und GSV.

"Leerwerte": In der Tragzeit liegen hier die Werte für r , k und m_e nach min etwas höher; es läßt sich jedoch nur für die mit Trasylol behandelten Tiere eine signifikante Verlängerung der gemessenen Zeiten in der Gestation feststellen. Wie weit sich diese Veränderung auf die Tragzeit beziehen läßt, muß offen bleiben.

·Hitzefibrin

Beim nichtträchtigen Tier zeigt sich nach Schockexposition eine signifikante Verminderung der Fibrinogen-Konzentration um rund 35 % (K: MW 293 mg%; S: MW 199 mg%). Bei dieser Verminderung bleibt eine Voraussage von Trasylol (SM: MW 184 mg%) bzw. Volumen (SV: MW 196 mg%) ohne Einfluß.

Am Ende der Tragzeit ist die Fibrinogen-Konzentration des Plasmas um mehr als 60 % angestiegen (G: MW 476 mg%). Schockexposition läßt die Fibrinogen-Konzentration in der Tragzeit stark sinken (GS: MW 266 mg%); die Voraussage von Volumen oder Trasylol kann diesen Effekt nicht verhindern (GSV: MW 294 mg%; GSM: MW 268 mg%). Bezogen auf die Gruppe G beträgt die Verminderung der Fibrinogen-Konzentration zwischen 45 und 39 %, also in der Größenordnung der nichtträchtigen Tiere.

"Leerwerte": Volumenzufuhr ohne folgenden Schock ergibt in der Tragzeit sowie bei den nichtträchtigen Tieren eine signifikante Verminderung des Fibrinogengehaltes im Plasma. Beide Werte lassen sich nicht einordnen. Dagegen führt die Gabe von Trasylol an die Tiere ohne folgenden Schock weder beim nichtträchtigen noch beim trächtigen Tier zu einer signifikanten Veränderung des Ausgangswertes der Gruppen K und G.

2) Ergebnisse außerhalb der Blutuntersuchungen

Überlebenszeit

Die Überlebenszeit nicht vorbehandelter, nichtträchtiger Ratten, die in der Klimakammer den Schockbedingungen ausgesetzt waren, beträgt im Mittel 37.15 Minuten (Gruppe S; Streubreite 23 - 56 Minuten).

Die Zufuhr von physiologischer Kochsalzlösung vor der Schockexposition führt nicht zu einer signifikanten Verlängerung (SV: MW 38.8 min, Streubreite 26 - 60 Minuten).

Nicht vorbehandelte trächtige Tiere tolerieren die Schockbedingungen signifikant länger (GS: MW 45.6 min; Streubreite 38 - 66 Minuten), jedoch läßt sich auch hier durch Zufuhr von Volumen die Überlebenszeit nicht signifikant verlängern (GSV: MW 45.4 min; Streubreite 30 - 69 Minuten).

Eine Zufuhr von Trasylol vor der Schockexposition erhöht bei den nichtträchtigen wie bei den trächtigen Tieren die Überlebenszeit signifikant (SM: MW 45.2 min; Streubreite 33 - 66 Minuten / GSM: MW 54.7 min; Streubreite 41 - 77 Minuten). Bezogen auf die Überlebenszeit der Gruppe S, beträgt die Verlängerung rund 22 % in der Gruppe SM und etwa 47 % in der Gruppe GSM. Da ein Teil der verlängerten Überlebenszeit bereits durch die Tragzeit bedingt ist (etwa 23 %), beträgt die wirkliche Verlängerung der Überlebenszeit der trächtigen Tiere entsprechend etwa 24 %. Sie bewegt sich also bei den Tieren in der Tragzeit in ähnlicher Größenordnung wie bei den nichtträchtigen Tieren.

Da eine Beeinflussbarkeit durch andere Ursachen ausscheidet, ist der Effekt der Verlängerung der Überlebenszeit in der Klimakammer ausschließlich der Trasylol-Applikation zuzuschreiben.

Makroskopische Beobachtungen

Durch den experimentellen Schock lassen sich in nahezu allen Fällen aus den Tiergruppen Schock ohne Vorbehandlung bzw. Schock mit Volumenzufuhr vor und während der Tragzeit Lungenblutungen und ein Ödem der Lunge erzeugen. Die Neigung zu Blutungen liegt bei den trächtigen Tieren höher als bei den nichtträchtigen Tieren, für das isolierte Lungenödem ist die umgekehrte Tendenz zu beobachten. Eindeutig ist der Effekt einer vor der Schockexposition durchgeführten Injektion von Trasylol. Der größte Teil der mit Trasylol vorbehandelten Tiergruppen zeigt bei den nichtträchtigen wie trächtigen Tieren keine wesentlichen Lungenveränderungen. Die Trasylol-Tiere in der Tragzeit weisen insgesamt weniger Veränderungen auf als die nichtträchtigen Tiere.

Histomorphologische Befunde

Die makroskopischen Beobachtungen finden auch im histomorphologischen Bild ihr Äquivalent. Während für die Tiere der Gruppen Schock ohne Vorbehandlung und Schock mit Volumenzufuhr schwerste Störungen in der terminalen Strombahn nachzuweisen sind, bleiben nach Trasylolzufuhr vor der Schockexposition diese Veränderungen qualitativ wie quantitativ erheblich reduziert. Auch die nach längerer Zeit zu erwartenden Veränderungen am Ganglienzellgewebe (vor allem den Purkinje-Zellen) können durch Trasylol-Vorausgabe im Sinne einer verzögerten Manifestation günstig beeinflusst werden.

D : DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1) Kurze Bemerkungen zum fibrinolytischen Potential

Fibrinolytisches und fibrinoplastisches System bilden eine funktionelle Einheit. Beide sind ähnlich aufgebaut, ihre Aktivierung zeigt Parallelen, ihr gemeinsames Endsubstrat ist Fibrinogen-Fibrin. Die mannigfachen physiologischen Wechselbeziehungen zwischen Fibrinbildung und Fibrinabbau regelt ein dynamisches Fließgleichgewicht ("hemostatic balance", ASTRUP 1961).

Die Wirksamkeit des fibrinolytischen Systems hängt ab vom Verhältnis seiner Aktivatoren (gewebeständig oder zirkulierend) und Inhibitoren (vor allem im α_2 - Makroglobulin und α_1 - Antitrypsin des Blutes). Die Resultante beider Größen repräsentiert das fibrinolytische Potential, dessen Neigung zu aktueller fibrinolytischer Aktivität den Grad seiner Stabilität bestimmt. Eine Stabilisierung des fibrinolytischen Potentials läßt sich durch die Gabe von Fibrinolyse -Inhibitoren erreichen.

2) Das fibrinolytische "Normpotential" der Ratte und seine Veränderungen in der Gestation und im experimentellen Schock

Die Ergebnisse sind zur Diskussion zunächst tabellarisch gegliedert zusammengestellt. (Tabelle 8) Dabei bedeuten:

FA Fibrinolytische Aktivität

AFA Antifibrinolytische Aktivität

Fi Fibrinogen

Pfeil nach oben: Anstieg, Verlängerung, Verbreiterung
nach unten: Abfall, Verkürzung, Verschmälerung

Soweit Veränderungen angegeben werden, sind sie signifikant. Die Gruppen S und G sind bezogen auf die Kontrollgruppe K, die Gruppe SV und SM auf die Tiergruppe S, die Gruppe GS auf G und die Gruppe GSV und GSM auf GS.

Tabelle 8

	FA	AFA	m _c	Fi	r	k	m _e nach min
K	--	---	--	--	--	---	---
S	↑	∅	↓	↓	∅	∅	∅
SV	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
SM	∅	-	∅	∅	↓	∅	↓
G	↑	↑	↑	↑	∅	∅	∅
GS	↑	↑	↓	↓	∅	∅	∅
GSV	∅	↓	∅	∅	↑	∅	∅
GSM	↓	-	∅	∅	∅	∅	∅

Gegenüber der Kontrollgruppe K ist nach experimentellem Schock (S) und noch mehr in der Tragzeit (G) der aktuelle Profibrinolysingehalt des Blutes abgesunken. Ur - sächlich müssen 3 Möglichkeiten erwogen werden:

- 1) Verminderte Produktion von Profibrinolysin
- 2) Vermehrter Profibrinolysin- V e r b r a u c h durch Aktivierung und Umwandlung in Fibrinolysin (also auch eine erhöhte Umsatzquote bei normaler oder erhöhter Produktion) oder
- 3) eine Verstärkung der antifibrinolytischen Aktivität.

Im Schock (S) hat sich in unseren Versuchen Punkt 3 nicht bestätigen lassen. Ebenso wenig wäre es sinnvoll, gerade den Schock für eine verminderte Produktionsleistung von Profibrinolysin verantwortlich zu machen; hier zeigen sich Widersprüche zu tierexperimentellem und klinischen Beobachtungen (LASCH u.Ma. 1961, STAMM 1962, LASCH 1963, BACK 1966, LUDWIG 1968).

Die Schockexposition führt also offenbar zum vermehrten Verbrauch von zirkulierendem Profibrinolysin und - im Einklang mit unseren histomorphologischen Befunden - zu einer akuten Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität.

Schwieriger gestalten sich die Verhältnisse in der Tiergruppe G. Einerseits ergab die Tragzeit einen Anstieg der antifibrinolytischen Aktivität, zum anderen fand sich eine Verminderung des aktuellen Profibrinolysins. Grundsätzlich wäre in der Gestation eine verminderte PFL- Produktionsleistung denkbar; die gleichzeitige Erhöhung der antifibrinolytischen Aktivität verbunden mit einer deutlichen Erhöhung des zirkulierenden Fibrinogens und meßbarer Verbreiterung der Maximalamplitude im TEG dürfte jedoch das Gleichgewicht erheblich auf die Seite der Fibrinbildung verlagern. Dies entspricht kaum einer biologischen Gesetzmäßigkeit; vielmehr ist es vorstellbar, daß ein erhöhter Umsatz von Profibrinolysin in Fibrinolysin bei normaler oder verstärkter Produktionsleistung die Kompensierung der thrombophilen Diathese ermöglicht. Dafür sprechen auch unsere Befunde bei der Tiergruppe GS: Schockexposition in der Tragzeit verringert - verglichen mit der Gruppe G - den PFL-Spiegel nur um rund 12% gegenüber 25% beim analogen nichtträchtigen Vergleichspaar. Dabei sind Dauer und Intensität des Schockgeschehens eher noch verstärkt. Dieser verringerte PFL-Abfall kann - den Verbrauch von Profibrinolysin im Schock vorausgesetzt - als Ausdruck einer Stabilisierung des fibrinolytischen Potentials in der Tragzeit gewertet werden; dies entspricht nach unseren Befunden einer erhöhten ^{die} fibrinolytischen Aktivität. Zur weiteren Beweisführung dienen histomorphologischen Befunde (siehe Tab.7): Die Tragzeit weist nach Schockexposition eine vermehrte Tendenz zur Lungenoberflächenblutung auf. Hier ist sicher auch das gewebeständige fibrinolytische Potential beteiligt, dessen erhöhte Aktivität auch das zirkulierende Potential unmittelbar beeinflusst.

Aus den angegebenen Befunden läßt sich für die Tragzeit eine Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität ableiten. Diese Erhöhung ist- bei Abnahme des aktuellen Profibrinolysins- zu verstehen als Folge einer vermehrten Umsatzquote von Profibrinolysin in Fibrinolysin bei normaler oder gesteigerter Produktionsleistung. Die gesteigerte Aktivität dient der Kompensierung der thrombophilen Diathese und führt zur Stabilisierung des fibrinolytischen Potentials in der Gestation.

Der Profibrinolysin-Verbrauch im experimentellen Schock und die dadurch gesteigerte fibrinolytische Aktivität beeinflussen ebenso das zirkulierende Fibrinogen und die Maximalamplitude des Thrombelastogramms bei der Tiergruppe S. Fibrinogen ist vermindert, in m_e zeigt sich eine hämophile Tendenz. Dagegen bleiben r , k und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude im Normbereich. Entscheidend für die Verschmälerung von m_e ist offenbar der Mangel an Substrat (Fibrinogen), der durch die Hyperfibrinolyse bedingt ist.

In der Tragzeit ändert sich dagegen für Fibrinogen und m_e die Ausgangslage. Es kommt zu einer extensiven Zunahme von Fibrinogen; dementsprechend resultiert eine Verbreiterung der Maximalamplitude. Das Bild der thrombophilen Diathese in der Tragzeit der Ratte wird vervollständigt durch die erhebliche Zunahme der antifibrinolytischen Aktivität. Im TEG trächtiger Ratten fand REMBERGER (1967) mit anderer Untersuchungsmethodik zwar umgekehrte Verhältnisse, schloß aber ebenfalls auf eine Erhöhung des Gerinnungspotentials.

Schock in der Tragzeit führt wie bei nichtträchtigen Tieren zu einem Fibrinogen-Sturz und zur Verschmälerung der Maximalamplitude. Die antifibrinolytische Aktivität erreicht jedoch Höchstwerte als Ausdruck einer Kompensierung des angehobenen Fibrinolyse-Potentials. Dies ist ein weiterer Beweis für den erhöhten PFL- Umsatz und für die Stabilisierung des Systems.

3) Die Wirkung des Proteinasen-Inhibitors Trasylol

Trasylol ist ein aus Rinderorganen gewonnener Hemmstoff für gewisse Proteinasen wie Trypsin, Chymotrypsin, Kallikrein, Fibrinolysin und für den Fibrinolysin-Aktivator (Literaturübersicht bei VOGEL u.Ma.1966). Ferner hemmt Trasylol Proteasen im Bereich zwischen Faktor V und XII im Frühstadium der Gerinnung ("antithromboplastischer Effekt"; NORDSTRÖM und OLSSON 1964, AIRIS 1967).

Trasylol zeigt Polypeptidstruktur mit niedrigem Molekulargewicht und besitzt große Stabilität gegenüber Säuren und höherer Temperatur. Nach parenteraler Applikation wird es bei einer Halbwertszeit von 120 Minuten über die Nieren inaktiviert ausgeschieden (WERLE und TRAUTSCHOLD 1961).

Trasylol zeigt drei klinisch bedeutsame Wirkungen:

1. Eine Hemmung der fibrinolytischen Aktivität (MARX u. Ma.1959, 1963). Dabei bestehen zwei Ansatzpunkte: Eine direkte Hemmwirkung auf das Fibrinolysin und eine Hemmung der Fibrinolysin-Aktivierung (BECK u.Ma.1963).
2. Eine Hemmung der Kininbildung durch Inaktivierung von Kallikrein und Trypsin (und ebenso von Fibrinolysin), die in der Lage sind, Kinine freizusetzen.
3. Eine Hemmwirkung der Gerinnung, die allerdings wesentlich schwächer als die Fibrinolyse-Hemmung ist (MARX 1967). Die Ansatzpunkte dieser Trasylolwirkung sind nicht genau bekannt.

Die Freisetzung von Kininen scheint unter anderem für die Entstehung und Potenzierung eines Schocks wesentlich zu sein. Aus der Abnahme von Kininogen im Schock wurde auf die Freisetzung von Kininen geschlossen (MEYER u. WERLE 1964, GREEFF 1965). Eine Erhöhung der Überlebensrate beim anaphylaktischen tierexperimentellen Schock fanden BACK u.Ma.(1965).

Trasylol führt wie andere Hemmstoffe der Fibrinolyse zu einer Stabilisierung des fibrinolytischen Potentials. (SCHLEMMER 1967).

Aus unseren Untersuchungen der Trasylol-Tiergruppen existieren Vergleichswerte nur für Profibrinolysin, Thrombelastogramm und Fibrinogen. Eine Messung der antifibrinolytischen Aktivität im Trasylol-haltigen Plasma war nach unserer Methodik nicht möglich (siehe Methodik S.24).

Bei den nichtträchtigen Tieren ist der Inhibitor nicht imstande, den Schock-induzierten Profibrinolysin-Verbrauch aufzuhalten (SM). Dasselbe gilt für die im Schock auftretende Verschmälerung von m_e und die Abnahme des zirkulierenden Fibrinogens. Verglichen mit der Gruppe S finden sich Veränderungen nur in der Reaktionszeit r und in der Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude. Beide Male resultiert eine Verzögerung; hier rückt wahrscheinlich der antithromboplastische Effekt des Inhibitors in den Vordergrund.

Dagegen findet man beim Schock in der Tragzeit die einleuchtige Inhibierung der erhöhten fibrinolytischen Aktivität, also des vermehrten Profibrinolysin-Verbrauchs (GSM). Die gestationsbedingte Stabilität des fibrinolytischen Potentials wird dabei nicht berührt (G), da die Inhibierung lediglich die Schock-induzierte Fibrinolyseerhöhung betrifft (GS).

Ein eindeutiger hämostaseologisch messbarer Effekt auf die Blutfibrinolyse im Schock läßt sich also nach Trasylol nur in der Gestation nachweisen. Dieser Befund ist nicht unbedingt gleichzusetzen mit einer Stabilisierung des fibrinolytischen Potentials. Es soll versucht werden, diese Frage mit Hilfe der Ergebnisse aus den Überlebenszeiten und der morphologischen Befunde zu klären.

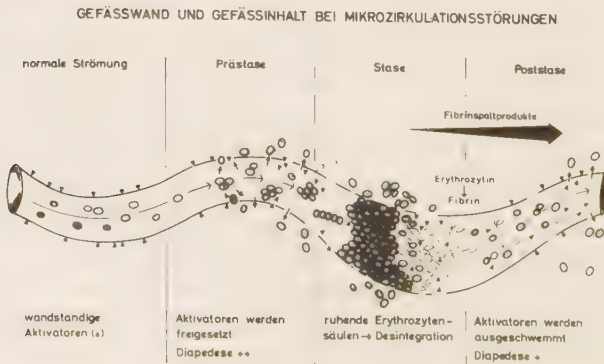
"Trasylol-Tiere" überleben den experimentellen Schock signifikant länger; dies gilt besonders in der Tragzeit. Die morphologischen Zeichen erhöhter fibrinolytischer Aktivität (als Merkmale lokalen Kreislaufversagens) sind bei den Tiergruppen mit Trasylol auf ein vergleichbar geringes Ausmaß herabgesetzt. Wir finden also bei den nichtträchtigen Tieren mit nachgewiesener Wirksamkeit des Trasylol (Überlebenszeit) die Zeichen einer lokal und allgemein

gesteigerten fibrinolytischen Aktivität (Blutungen an den Lungenoberflächen, Histomorphologie) ohne deren meßbare Hemmung im peripheren Blut. Entweder geht hier der Mechanismus der Trasylol-Wirkung andere Wege (direkte Gefäßwirkung des Inhibitors, Hemmung der Kininliberierung) oder es ergibt sich eine Erklärung aus der durch Trasylol verzögerten Dauer des Schockgeschehens, d.h. der Zeitpunkt einer meßbaren Fibrinolyseaktivierung wird unter Trasylol erst wesentlich später erreicht. Beide Möglichkeiten sind wahrscheinlich.

Für eine direkte Gefäßwirkung spricht zusätzlich die Tatsache, daß bei den "Trasylol-Tieren" eine auffallende Verlängerung der Stadien II und III in der Klimakammer (Abb.2) zugunsten einer Verlängerung der Überlebenszeit zu beobachten war.

Macht man sich anhand einer schematischen Darstellung den konsequenten zeitlichen Ablauf der Mikrozirkulationsstörung klar (Abb.28), so wird der Blutungs-präventive, Überlebenszeit-verlängernde Effekt des Inhibitors verständlich: Der Ansatzpunkt liegt im Bereich p r ä stasi-

Abbildung 28; nach LUDWIG, H.: Trasylol bei hyperfibrinolytischen Zuständen. 86. Tagg.d.dt.Ges.f.Chir. 9./12. April 1969. Verh.Bericht im Druck.



scher Veränderungen; es kommt zu einer Verzögerung im Auftreten der Schocksymptome, indirekt durch die Hemmung der lokalen und allgemeinen Hyperfibrinolyse, direkt durch eine zunächst nicht näher bezeichnete "Abdichtung" der Gefäßwand. Tatsächlich hat man im Tierversuch an Ratten nach lokaler Gabe vasoaktiver Substanzen die Ausbildung von "Stomata" (Öffnungen) in der Gefäßwand beobachten können. (ROHEN und CASTENHOLZ 1969). Bemerkenswert ist dabei, daß auch die lokale Applikation von Fibrinolysin zur Entwicklung solcher Stomata imstande ist. Vor dem Schock durchgeführte intravenöse und gleichzeitige lokale Gaben von Trasylol konnten Anzahl und Ausmaß dieser Stomata und deren Folgen (Permeabilitätserhöhung, gesteigerte Zelldiapedese) weitgehend herabsetzen.

In diesen Angaben findet sich auch eine Erklärung für unsere makroskopischen und histomorphologischen Beobachtungen- sowohl für die Veränderungen nach Schockexposition wie deren Einschränkung durch die vorausgegangene Injektion des Inhibitors. Die Trasylolwirkung ist dabei entsprechend der Pathogenese- additiv: Gleichzeitige Hemmung der lokalen (und in der Tragzeit auch allgemein meßbaren) Steigerung der fibrinolytischen Aktivität neben einer Hemmung des schock-aktivierten Kininsystems. Dadurch wird die bei den Trasylol-Tieren faßbare signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zum hervorstechenden Merkmal ihres Verhaltens in der Klimakammer und zum Beweis einer verbesserten Toleranz der Schockbedingungen .

- 4) Die Veränderungen im Schock durch die Zufuhr von inertem Volumen und die Veränderungen durch die isolierte Trasylol- und Volumengabe ohne folgen - den Schock ("Leerwerte").

Bei den nichtträchtigen, mit physiologischer Kochsalzlösung vorbehandelten Tieren ergaben sich im Schock keine meßbaren Verschiebungen des fibrinolytischen Potentials im Vergleich zu den Befunden bei der Tiergruppe S. Volumenzufuhr bleibt in diesen Fällen - wie bei der Zufuhr von Trasylol - im humoralen Bereich ohne Einfluß. Im Gegensatz zu den "Trasylol-Tieren" findet sich jedoch auch in der Überlebenszeit und in Organbefunden keine Verbesserung. Die Unwirksamkeit zugeführten Volumens ist erneuter Beweis für den Effekt der Proteinase-Inhibition.

In der Tragzeit bestehen analoge Verhältnisse. Für den Abfall der antifibrinolytischen Aktivität und die Verlängerung von r konnten wir keine Erklärung finden. Möglicherweise kommt hier ein Verdünnungseffekt zum Ausdruck.

Die isolierte Gabe von Volumen zeigt bei den nichtträchtigen Tieren einen Abfall des Fibrinogens und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude. Dieser Befund konnte ebenfalls nicht geklärt werden. In der Tragzeit ergab sich keine Änderung der Parameter im Vergleich zur Gruppe G. Die Zufuhr von Trasylol ohne folgenden Schock blieb bis auf die verlängerten Zeiten r, k und m_e nach $\min$ (antithromboplastischer Effekt) sowohl bei den nichtträchtigen Tieren wie in der Gestation ohne Einfluß auf das fibrinolytische "Normpotential" der Ratte.

E : ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde an erwachsenen, weiblichen Albino-Ratten das Verhalten einiger hämostaseologischer Parameter vor und am Ende der Tragzeit untersucht. Die gleichen Untersuchungen wurden durchgeführt, wenn die Tiere den standardisierten Bedingungen eines experimentellen Überwärmungsschocks in der Klimakammer ausgesetzt worden waren. Die Frage galt hier den schock-induzierten Veränderungen der untersuchten Merkmale. Gleichzeitig wurden die Überlebenszeiten in der Klimakammer gemessen. Weiterhin wurde versucht, die Entwicklung der aufgetretenen Veränderungen durch die intravenöse Injektion von 30 - 60 KIE Trasylo1/g/KG bzw, durch die Gabe einer äquivalenten Menge isotoner Kochsalzlösung vor der Schockexposition zu beeinflussen.

Die gesamten Befunde sollten durch makroskopische und histomorphologische Beobachtungen an den Lungen der Versuchstiere belegt und ergänzt werden. Folgende hämostaseologische Merkmale wurden untersucht:

- 1) Profibrinolysin nach WITTE - DIRNBERGER
- 2) Antifibrinolysin nach MARBET
- 3) Thrombelastogramm nach HARTERT
- 4) Hitzefibrin nach SCHULZ

Die in der Einleitung gestellten Fragen konnten folgendermaßen beantwortet werden:

- 1) Die Tragzeit der Ratte führt zur Entwicklung einer thrombophilen Diathese (Anstieg von Antifibrinolysin, Verbreiterung von m_e , Zunahme des zirkulierenden Fibrinogens). Kompensatorisch steigt die fibrinolytische Aktivität ebenfalls an (Verminderung von Profibrinolysin). Insgesamt führt die Tragzeit zu einer Stabilisierung des fibrinolytischen Potentials.

- 2) Die Schockexposition bewirkt bei der nichtträchtigen wie bei der trächtigen Ratte eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität. Der meßbare Profibrinolysinverlust wird als Verbrauch bzw. als erhöhte Umsatzquote definiert. Die Hyperfibrinolyse führt zu einer Verschmälerung der Maximalamplitude und zum Abfall des zirkulierenden Fibrinogens. Bei der nichtträchtigen Ratte verändert der Schock die antifibrinolytische Aktivität nicht, in der Tragzeit ist sie nach Schockexposition extensiv erhöht. Dies wird als kompensatorische Reaktion zur Hyperfibrinolyse gedeutet.
- 3) Profibrinolysin, m_e und Fibrinogen erfahren beim nichtträchtigen Tier durch die Gabe von Trasylol vor der Schockexposition keine Veränderung. In der Tragzeit wird nach Trasylol der schock-induzierte PFL-Verbrauch vollständig verhindert. m_e und Fibrinogen werden nicht beeinflußt. Die antifibrinolytische Aktivität konnte aus methodischen Gründen nicht bestimmt werden.
- 4) Die Toleranz der Schockbedingungen ist bei den trächtigen wie bei den nichtträchtigen (trotz negativer humoraler Reaktion) Tieren durch Trasylol erheblich vergrößert. Dies kommt zum Ausdruck durch eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeiten und durch die klare Verminderung der Manifestation von Schockfolgen im makroskopischen wie histomorphologischen Präparat.

F : TABELLEN

Tabelle I

PROFIBRINOLYSIN - Zeiten (min)

Tiergruppe K

Plasmaanteil in % n = 46

100 %	75 %	50 %	20 %
7.50	7.97	11.90	25.00
7.00	8.87	10.17	21.08
6.75	10.05	11.42	22.46
7.50	8.50	9.33	24.50
7.75	9.75	12.50	22.00
8.83	9.25	13.25	25.00
8.67	11.50	12.50	25.75
9.75	10.08	12.50	25.25
7.50	8.92	12.17	16.08
7.00	9.58	10.50	16.33
7.00	12.50	17.00	22.42
7.50	12.75	19.50	21.75
8.00	11.50	18.50	22.25
8.42	11.50	15.75	19.42
8.67	10.75	13.00	23.75
8.00	10.75	13.50	19.25
6.50	5.58	7.17	15.50
6.33	7.08	10.00	13.58
6.17	8.00	8.67	12.67
5.75	7.75	9.08	16.75
5.17	6.08	8.25	15.00
5.83	6.17	8.50	15.17
7.08	7.75	10.25	15.33
5.00	6.83	7.67	17.00
8.00	10.25	13.47	22.25
7.75	9.92	13.83	22.75
7.50	9.75	13.83	22.50
6.92	9.25	10.50	15.25
5.92	8.75	9.58	13.83
6.75	8.25	11.75	23.08
6.25	7.75	11.25	18.08
5.75	6.00	8.92	14.50
6.33	7.25	9.00	19.83
6.33	7.00	8.75	17.67
5.92	6.25	8.00	14.25
6.25	7.17	9.58	16.25
7.25	8.17	10.67	19.92
8.08	11.58	13.33	23.42
9.50	10.92	12.08	21.67
8.33	10.67	15.17	23.83
8.25	10.17	13.25	24.33
8.00	10.25	12.33	23.67
9.33	11.92	12.25	21.50
9.42	11.67	13.00	30.00
9.17	11.67	14.67	24.58
9.83	11.00	11.92	23.67
339.50	426.07	540.21	930.12
$\bar{x}$ 7.38	9.26	11.74	20.22

Tabelle II

PROFIBRINOLYSIN - Zeiten (min)

Tiergruppe G

Plasmaanteil in %		n = 24	
100 %	75 %	50 %	20 %
10.75	13.00	14.67	24.75
10.75	12.25	15.67	25.50
12.00	14.50	17.75	26.25
8.92	10.00	11.00	23.50
10.42	13.50	17.75	24.00
10.33	12.25	18.50	24.83
11.50	14.50	18.00	31.00
12.50	14.75	17.50	30.00
14.75	16.17	19.00	30.00
10.75	12.25	17.50	30.50
10.50	13.17	15.00	21.75
10.11	13.42	18.50	24.25
14.85	13.17	20.00	30.00
9.75	15.42	24.25	30.00
10.75	12.50	15.00	24.25
10.25	12.75	15.25	24.25
10.00	12.50	15.83	23.25
10.50	12.45	13.50	22.75
10.92	12.08	17.25	24.67
10.25	10.50	13.25	21.00
9.50	13.25	13.75	20.75
10.25	13.58	15.58	25.50
10.58	12.67	16.08	25.00
8.00	10.33	12.42	19.00
258.98	310.96	393.00	606.75
$\bar{x}$ 10.79	12.95	16.37	25.28

Tabelle III

ANTIFIBRINOLYSIN - Zeiten (min)

Tiergruppe K

Euglobulinlösung in % n = 33			
100 %	75 %	50 %	20 %
5.33	7.00	7.75	14.67
5.75	7.33	8.17	17.33
4.25	6.08	14.42	20.17
5.50	7.25	15.75	24.50
6.00	7.33	16.42	27.25
6.75	7.00	9.00	14.50
5.75	7.50	9.25	15.08
5.75	7.75	10.00	15.83
7.92	8.08	13.00	29.75
7.67	8.00	13.00	30.00
7.67	9.25	14.00	30.00
7.33	7.58	12.08	30.00
6.67	6.92	10.92	16.75
5.50	6.33	8.00	15.33
5.50	6.50	8.00	15.67
6.83	6.00	7.75	14.58
5.92	6.42	7.83	14.92
5.67	7.50	9.50	15.75
6.08	7.50	10.00	16.83
6.92	9.08	10.83	17.50
6.67	8.42	10.75	18.00
5.50	6.58	8.08	16.33
6.00	6.75	7.83	15.50
8.33	10.33	16.50	30.00
8.67	13.25	17.17	30.00
7.17	10.58	20.42	30.00
7.08	12.08	18.33	30.00
9.33	10.42	19.25	28.00
8.67	10.50	13.50	26.50
9.67	11.92	19.42	26.50
7.15	10.42	15.00	30.00
7.08	9.92	12.50	30.00
7.42	10.25	15.83	30.00
222.50	277.82	410.25	737.24
$\bar{x}$ 6.74	8.42	12.43	22.34

Tabelle IV

ANTIFIBRINOLYSIN - Zeiten (min)

Tiergruppe G

Euglobulinlösung in %				n = 15
100 %	75 %	50 %	20 %	
7.17	11.00	12.00	30.00	
9.25	11.25	13.25	30.00	
11.08	12.50	16.50	30.00	
9.50	13.75	16.00	29.25	
12.58	15.25	18.00	27.00	
7.75	10.25	11.58	30.00	
6.25	7.33	10.33	30.00	
11.67	15.08	19.75	28.00	
10.92	16.50	21.25	28.83	
11.00	15.75	20.25	27.92	
6.50	7.75	8.00	16.75	
6.25	7.00	8.50	15.75	
5.83	6.92	8.50	19.58	
6.58	7.75	10.08	19.08	
11.00	14.08	18.08	30.00	
133.33	172.16	212.07	392.16	
$\bar{x}$ 8.89	11.48	14.14	26.14	

Tabelle V

Statistische Berechnungen zu den PFL - Bestimmungen

(Normalwerte)

Tiergruppe	K	100 %	75 %	50 %	20 %
n		46	46	46	46
$\sum x_i^2$		2571.92	4109.65	6684.29	19583.15
$\sum x_i$		339.50	426.07	540.21	930.12
$\frac{\sum x_i^2}{n}$		55.91	89.34	145.31	425.72
x^2		54.47	85.79	137.91	408.85
$\sum \frac{x_i}{n} = x$		7.38	9.26	11.74	20.22
σ^2		1.44	3.55	7.39	16.87
σ		1.2	1.88	2.72	4.11
1 σ - Bereich		1'12"	1'53"	2'43"	4'66"
2 σ - Bereich		2'24"	3'46"	5'26"	8'12"
$\bar{x}$ (min)		7'23"	9'16"	11'45"	20'16"

Tabelle VI

Statistische Berechnungen zu den PFL - Bestimmungen

(Normalwerte)

Tiergruppe G

	100 %	75 %	50 %	20 %
n	24	24	24	24
$\sum x_i^2$	2849.06	4079.19	6615.09	15599.70
$\sum x_i$	258.98	310.96	393.0	606.75
$\frac{\sum x_i^2}{n}$	118.71	169.97	275.63	649.98
$\frac{1}{x}^2$	116.44	167.87	268.14	639.13
$\sum \frac{x_i}{n} = \bar{x}$	10.79	12.95	16.37	25.28
σ^2	2.27	2.09	7.49	10.85
σ	1.51	1.44	2.74	3.3
1 σ - Bereich	1'30"	1'26"	2'45"	3'18"
2 σ - Bereich	3'	2'52"	5'30"	6'36"
$\bar{x}$ (min)	10'46"	12'57"	16'22"	25'17"

Tabelle VII

Statistische Berechnungen zu den AFL - Bestimmungen

(Normalwerte)

Tiergruppe K

	100 %	75 %	50 %	20 %
n	33	33	33	33
$\sum x_i^2$	1551.47	2458.82	5599.04	17891.77
$\sum x_i$	222.5	277.82	410.25	737.24
$\frac{\sum x_i^2}{n}$	47.01	74.51	169.67	542.17
$\bar{x}^2$	45.46	70.87	154.55	499.10
$\sum \frac{x_i}{n} = \bar{x}$	6.74	8.42	12.43	22.34
$\bar{s}^2$	1.55	3.63	15.12	43.07
$\bar{s}$	1.24	1.9	3.89	6.55
16 - Bereich	1'15"	1'54"	3'52"	6'33"
26 - Bereich	2'30"	3'48"	7'44"	13'06"
$\bar{x}$ (min)	6'45"	8'25"	12'25"	22'20"

Tabelle VIII

Statistische Berechnungen zu den AFL - Bestimmungen

(Normalwerte)

Tiergruppe G

	100 %	75 %	50 %	20 %
n	15	15	15	15
$\sum x_i^2$	1253.40	2147.20	3301.29	10655.30
$\sum x_i$	133.33	172.16	212.07	392.16
$\frac{\sum x_i^2}{n}$	84.23	143.15	220.08	710.35
$\bar{x}^2$	79.00	131.73	199.88	683.51
$\frac{\sum x_i}{n} = \bar{x}$	8.89	11.48	14.14	26.14
σ^2	5.22	11.42	20.10	26.84
σ	2.26	3.38	4.53	5.18
1 σ - Bereich	2'15"	3'23"	4'31"	5'10"
2 σ - Bereich	4'30"	6'46"	9'02"	10'20"
$\bar{x}^*$ (min)	8'52"	11'28"	14'07"	26'07"

Tabelle IX

PROFIBRINOLYSIN - Zeiten (min)

Veränderungen durch experimentellen Schock

Tiergruppe					
S	SV	SM	GS	GSV	GSM
n=18	n=19	n=17	n=16	n=16	n=17
4.75	5.67	5.25	10.50	9.33	7.42
6.17	7.58	5.33	11.50	10.33	8.25
6.75	7.83	7.83	11.83	10.33	8.67
7.92	8.17	8.33	11.92	10.50	9.67
8.00	8.67	8.33	12.00	10.75	9.75
8.17	8.67	8.50	12.08	12.00	9.92
8.25	8.75	8.75	12.08	12.00	10.00
8.50	9.00	8.83	12.33	12.33	10.42
9.00	9.08	8.83	13.08	13.17	10.75
9.50	9.17	8.92	13.08	13.33	10.92
9.58	9.25	9.33	13.08	13.42	10.92
10.33	9.42	10.00	13.42	14.17	11.50
10.42	9.58	11.00	13.58	14.33	12.00
10.74	9.92	11.17	13.92	14.83	12.33
11.00	9.92	11.17	15.00	15.17	12.67
11.33	10.33	11.25	18.00	15.50	13.17
11.75	10.58	11.42			13.83
12.00	10.75				
	11.42				
164.17	173.76	154.24	207.41	200.49	182.19
$\bar{x}$ 9.12	9.192	9.07	12.96	12.53	10.72

Tabelle X

ANTIFIBRINOLYSIN - Zeiten (min)

Veränderungen im experimentellen Schock

Tiergruppe

S	SV	GS	GSV
n=17	n=20	n=18	n=20
5.42	5.83	8.08	5.73
5.42	5.83	11.17	8.67
5.75	5.92	11.42	9.58
5.83	6.00	11.83	10.00
6.17	6.00	12.17	10.42
6.17	6.08	12.42	11.00
6.33	6.08	14.00	11.08
6.83	6.17	14.08	11.25
7.00	6.25	14.17	11.33
7.08	6.58	15.25	11.58
7.58	6.58	15.42	12.08
7.83	7.00	15.67	12.17
8.17	7.67	15.83	12.17
8.25	8.33	15.92	12.92
8.33	8.42	16.08	13.00
8.92	9.83	16.17	13.17
9.50	10.08	16.33	13.33
	10.08	16.58	13.33
	10.92		13.92
	12.00		14.00
120.58	152.37	252.59	230.90
$\bar{x}$ 7.092	7.618	14.032	11.545

Tabelle XI

PROFIBRINOLYSIN - Zeiten (min)

Veränderungen durch Zufuhr der Volumina "Leerwerte"

Tiergruppe			
V	M	GV	GM
n=6	n=10	n=7	n=8
6.58	6.67	9.08	9.58
7.75	7.17	10.17	10.33
8.17	7.33	10.17	10.52
8.25	7.50	10.25	10.83
8.33	7.50	11.17	11.75
8.42	8.08	11.83	11.92
	8.25	12.83	12.17
	8.42		12.67
	8.42		
	9.33		
47.50	78.67	75.50	89.67
$\bar{x}$ 7.91	7.87	10.79	11.21

ANTIFIBRINOLYSIN - Zeiten (min)

Veränderungen durch Zufuhr der Volumina "Leerwerte"

Tiergruppe			
V	M	GV	GM
n=7		n=7	
5.58		7.50	
6.25		8.42	
6.50	"nicht meßbar"	8.92	"nicht meßbar"
6.67		9.08	
6.75		9.25	
7.67		9.50	
8.92		10.00	
48.34		62.67	
$\bar{x}$ 6.90		8.95	

Tabelle XII

Thrombelastogramm - Werte

Veränderungen durch experimentellen Schock

Tiergruppe				
	r	k	m_e	$m_{\min}$ nach min
K (n=8)	6.75	1.50	217	30.25
	6.50	2.25	153	17.25
	7.42	2.50	174	40.75
	6.83	2.0	203	35.50
	3.75	1.50	292	36.00
	4.75	1.25	257	32.50
	6.25	2.50	233	41.50
	7.25	2.00	199	39.50
	49.30	15.50	1728	273.25
$\bar{x}$	6.16	1.94	216	34.15
S (n=6)	7.75	2.75	217	43.50
	4.0	1.50	178	27.50
	7.0	2.50	174	31.0
	5.50	1.75	167	31.75
	6.0	2.25	222	52.50
	7.0	3.25	153	41.75
	37.25	14.00	1111	228.0
$\bar{x}$	6.20	2.53	185	38.0
SV (n=7)	1.0	1.50	199	33.25
	6.25	2.75	203	32.25
	11.50	4.0	212	41.75
	5.42	1.25	174	31.0
	7.58	2.50	147	32.0
	6.25	2.75	194	46.0
	6.0	3.75	138	44.25
	44.0	18.50	1267	260.50
$\bar{x}$	6.3	2.7	181	37.2
SM (n=7)	3.50	2.0	182	33.0
	6.0	2.50	119	32.0
	7.08	2.25	119	24.50
	0.75	0.50	190	26.50
	2.0	0.50	194	17.50
	2.0	0.50	245	19.0
	1.25	1.0	163	19.50
	22.58	9.25	1212	172.0
$\bar{x}$	3.22	1.32	173	24.5

Tabelle XIII

Thrombelastogramm - Werte

Veränderungen durch experimentellen Schock

	Tiergruppe		m_e	m_e nach min
	r	k		
G				
(n=7)	7.17	1.75	400	29.00
	7.75	2.75	239	37.0
	6.33	2.50	233	32.0
	9.08	3.50	284	44.0
	7.50	2.5	335	43.5
	6.50	3.0	300	42.0
	5.0	2.0	239	34.5
	49.33	18.0	2030	262.0
$\bar{x}$	7.05	2.6	290	37.4
GS				
(n=10)	8.42	3.25	174	51.50
	7.50	3.0	127	46.0
	6.0	2.50	277	36.50
	8.50	2.75	212	45.50
	10.25	4.0	190	54.50
	7.25	2.50	228	42.0
	7.25	3.0	212	57.0
	6.75	2.75	87	21.75
	7.25	3.0	70	21.50
	8.25	3.50	141	53.75
	77.42	30.25	1718	430.0
$\bar{x}$	7.74	3.0	172	43.0
GSV				
(n=11)	8.50	2.25	194	35.25
	9.0	3.50	207	37.75
	7.0	2.25	233	33.25
	13.0	4.50	163	51.0
	11.25	3.50	174	34.50
	7.50	2.0	170	22.75
	9.0	3.0	233	37.0
	9.25	2.50	257	46.0
	7.75	3.50	92	20.75
	7.75	3.0	100	31.0
	8.25	2.75	217	46.50
	98.25	32.75	2040	395.75
$\bar{x}$	8.93	2.98	185	35.98
GSM				
(n=7)	9.0	3.0	228	42.75
	7.50	2.25	239	26.50
	7.50	3.25	212	25.0
	11.0	3.50	170	40.50
	7.75	2.25	239	44.50
	6.25	2.25	245	40.75
	8.25	2.75	222	53.75
	57.25	19.25	1555	243.75
$\bar{x}$	8.18	2.75	222	39.11

Tabelle XIV

Thrombelastogramm - Werte

Veränderungen durch Zufuhr der Volumina - "Leerwerte"

	Tiergruppe		m_e	m_e nach Min
	r	k		
V (n=5)	6.25	2.0	222	43.50
	7.25	1.50	245	40.0
	1.0	1.0	326	44.50
	5.50	1.50	235	40.0
	4.50	1.0	184	43.0
	24.50	7.00	1212	211.00
$\bar{x}$	4.90	1.4	242	42.2
M (n=6)	3.0	2.0	344	36.0
	1.50	0.75	317	31.50
	8.75	2.50	194	46.0
	6.50	2.50	228	40.50
	2.25	1.50	317	38.50
	3.25	1.50	308	33.0
	25.25	10.75	1708	225.50
$\bar{x}$	4.21	1.69	285	37.58
GM (n=7)	11.25	5.0	264	55.0
	8.75	3.50	178	42.50
	9.75	3.0	292	47.0
	10.25	5.50	270	46.0
	10.50	2.50	326	44.0
	8.75	3.0	251	53.0
	9.25	3.50	207	47.0
	68.50	26.00	1788	334.50
$\bar{x}$	9.78	3.71	255	47.78
GV (n=5)	6.25	2.0	388	43.50
	5.0	1.50	400	36.0
	7.75	2.50	277	37.50
	6.25	3.0	335	63.0
	6.75	2.50	292	53.50
	32.00	11.50	1692	233.50
$\bar{x}$	6.40	2.30	338	46.70

Tabelle XV

HITZEFIBRIN - Werte (mg%)

Veränderungen durch

Gestation

Zufuhr der Volumina "Leerwerte"

Tier-gr.	K	G	V	M	GV	GM
	n=6	n=6	n=7	n=7	n=7	n=8
	250	390	120	130	130	350
	250	400	125	230	240	350
	280	430	130	290	300	370
	300	450	190	290	340	470
	320	470	225	300	340	470
	360	520	230	300	370	480
			270	400	370	500
						500
	1760	2860	1290	1940	2090	3490
$\bar{x}$	293	476	184	277	298	436

Veränderungen durch experimentellen Schock

Tier-gr.	S	SV	SM	GS	GSV	GSM
	n=8	n=8	n=9	n=8	n=8	n=7
	120	130	120	130	170	120
	130	130	120	140	240	130
	130	130	130	270	270	130
	185	200	130	270	290	270
	185	200	190	290	310	400
	240	240	200	300	310	400
	270	240	220	300	330	430
	330	300	230	330	430	
			230			
	1590	1570	1660	2130	2350	1880
$\bar{x}$	199	196	184	266	294	268

Tabelle XVI

Schock - MANIFESTATIONSZEITEN (min) in der Klimakammer

S	SV	SM	GS	GSV	GSM
n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20
23	26	33	38	30	41
25	27	38	38	36	44
25	28	38	40	38	45
26	31	39	40	38	45
27	31	39	41	38	45
29	32	41	41	39	50
31	32	41	43	39	50
35	33	41	44	39	51
35	33	41	45	39	51
36	35	42	45	39	51
37	36	42	45	40	52
37	38	43	45	41	54
39	38	43	45	44	55
45	38	44	46	53	57
45	45	46	46	53	50
45	48	50	49	54	61
47	53	55	50	55	62
50	55	60	60	57	68
50	56	62	54	66	75
56	60	66	66	69	77
743	775	904	911	907	1094
$\bar{x}$ 37.15	38.75	45.2	45.55	45.35	54.7

Tabelle XVII

Statistische Berechnungen zu den
Profibrinolysin- und Antifibrinolysin-Messungen
der Gruppen K und G (einschließlich Verdünnungen)

Profibrinolysin

$n_{1/2} = 24/46$ (G/K) Vertrauensgrenzen 718 - 986

Verdünnungsgrad	T_1	Signifikante Differenz
100 %	1381.5	+
75 %	1287.5	+
50	1275	+
20	1208	+

Antifibrinolysin

$n_{1/2} = 15/33$ (G/K) Vertrauensgrenzen 292 - 443

Verdünnungsgrad	T_1	signifikante Differenz
100 %	501	+
75	498	+
50	426.5	-
20	443.5	+

Tabelle XVIII

Statistische Berechnungen zu den
Profibrinolytin - Veränderungen

Vergleichs- paare	n _{1/2}	Vertrauens- grenzen	T ₁	signifikante Differenz
1. K - G	24/46	718 - 986	1381.5	+
2. S - GS	16/18	223 - 337	449.5	+
3. SV - GSV	16/19	228 - 348	420.5	+
4. SM - GSM	17/17	240 - 355	236.5	+
5. V - GV	6/7	27 - 57	21.0	+
6. M - GM	8/10	53 - 99	116.0	+
7. K - V	6/46	90 - 228	203.5	-
8. G - GV	7/24	70 - 154	110.5	-
9. K - M	10/46	193 - 377	344.5	-
10. G - GM	8/42	86 - 178	160.0	-
11. K - S	18/46	453 - 717	778.5	+
12. G - GS	16/24	257 - 399	471.0	+
13. K - SV	19/46	491 - 763	987.5	+
14. G - GSV	16/24	257 - 399	428.0	+
15. K - SM	17/46	417 - 671	774.0	+
16. G - GSM	17/24	282 - 432	366.5	-
17. S - SV	18/19	277 - 407	345.5	-
18. S - SM	17/18	246 - 366	307.0	-
19. SV - SM	17/19	252 - 377	311.5	-
20. GS - GSV	16/16	211 - 317	269.5	-
21. GS - GSM	16/17	217 - 327	359.5	+
22. GSV - GSM	16/17	217 - 327	340.5	+
23. S - G	18/24	309 - 465	296.5	+

Tabelle XIX

Statistische Berechnungen zu den
Antifibrinolytin - Veränderungen

Vergleichs- paare	n _{1/2}	Vertrauens- grenzen	T ₁	signifikante Differenz
1. K - G	15/33	279 - 456	501.0	+
2. S - GS	17/18	246 - 366	158.0	+
3. SV - GSV	20/20	337 - 483	251.0	+
4. V - GV	7/7	36 - 69	31.5	+
5. K - V	7/33	88 - 199	148.5	-
6. G - GV	7/15	52 - 109	80.0	-
7. K - S	17/33	337 - 530	477.5	-
8. G - GS	15/18	200 - 310	135.0	+
9. K - SV	20/33	433 - 647	625.0	-
10. G - GSV	15/20	211 - 329	176.0	+
11. S - SV	17/20	258 - 388	327.0	-
12. GS - GSV	18/20	283 - 419	462.5	+
13. S - G	15/17	195 - 300	305.0	+

Tabelle XX

Statistische Berechnungen zu den
Veränderungen in der Maximalamplitude m_e

Vergleichs- paare	$n_{1/2}$	Vertrauens- grenzen	T_1	signifikante Differenz
1. K - G	7/8	38 - 74	76.5	+
2. S - GS	6/10	32 - 70	54.5	-
3. SV - GSV	7/11	44 - 89	61.0	-
4. SM - GSM	7/7	36 - 69	37.5	-
5. V - GV	5/5	17 - 38	17.0	+
6. M - GM	6/7	27 - 57	49.0	-
7. K - V	5/8	21 - 49	42.0	-
8. G - GV	5/7	20 - 45	40.0	-
9. K - M	6/8	29 - 61	60.0	-
10. G - GM4	7/7	36 - 69	46.0	-
11. K - S	6/8	29 - 61	35.5	-
12. G - GS	7/10	42 - 84	95.0	+
13. K - SV	7/8	38 - 74	41.5	-
14. G - GSV	7/11	44 - 89	101.0	+
15. K - SM	7/8	38 - 74	40.0	-
16. G - GSM	7/7	36 - 69	70.0	+
17. S - SV	6/7	27 - 57	44.5	-
18. S - SM	6/7	27 - 57	44.0	-
19. SV - SM	7/7	36 - 69	46.5	-
20. GS - GSV	10/11	81 - 139	101.5	-
21. GS - GSM	7/10	42 - 84	82.5	-
22. GSV - GSM	7/11	44 - 89	84.5	-
23. S - G	6/7	27 - 57	21.0	+

Tabelle XXI

Statistische Berechnungen zu den
Veränderungen in der Reaktionszeit r

Vergleichs- paare	n _{1/2}	Vertrauens- grenzen	T ₁	signifikante Differenz
1. K - G	7/8	38 - 74	66.5	-
2. S - GS	6/10	32 - 70	31.5	+
3. SV - GSV	7/11	44 - 89	50.0	-
4. SM - GSM	7/7	36 - 69	29.0	+
5. V - GV	5/5	17 - 38	22.0	-
6. M - GM	6/7	27 - 57	22.0	+
7. K - V	5/8	21 - 49	24.0	-
8. G - GV	5/7	20 - 45	26.0	-
9. K - M	6/8	89 - 61	32.5	-
10. G - GM	7/7	36 - 69	75.0	+
11. K - S	6/8	29 - 61	46.0	-
12. G - GS	7/10	42 - 84	52.5	-
13. K - SV	7/8	38 - 74	53.0	-
14. G - GSV	7/11	44 - 89	41.5	+
15. K - SM	7/8	38 - 74	36.0	+
16. G - GSM	7/7	36 - 69	62.5	-
17. S - SV	6/7	27 - 57	42.5	-
18. S - SM	6/7	27 - 57	55.5	-
19. SV - SM	7/7	36 - 69	39.5	-
20. GS - GSV	10/11	81 - 139	79.5	+
21. GS - GSM	7/10	42 - 84	71.5	-
22. GSV - GSM	7/11	44 - 89	54.5	-
23. S - G	6/7	27 - 57	34.5	-

Tabelle XXII

Statistische Berechnungen zu den
Veränderungen in der Gerinnselbildungszeit k

Vergleichs- paare	n _{1/2}	Vertrauens- grenzen	T ₁	signifikante Differenz
1. K - G	7/8	38 - 74	73.0	-
2. S - GS	6/10	32 - 70	32.5	-
3. SV - GSV	7/11	44 - 89	62.5	-
4. SM - GSM	7/7	36 - 69	32.5	+
5. V - GV	5/5	17 - 38	17.5	-
6. M - GM	6/7	27 - 57	22.0	+
7. K - V	5/8	21 - 49	23.0	-
8. G - GV	5/7	20 - 45	28.0	-
9. K - M	6/8	29 - 61	47.0	-
10. G - GM	7/7	36 - 69	69.0	+
11. K - S	6/8	29 - 61	54.5	-
12. G - GS	7/10	42 - 84	47.0	-
13. K - SV	7/8	38 - 74	69.5	-
14. G - GSV	7/11	44 - 89	54.5	-
15. K - SM	7/8	38 - 74	44.5	-
16. G - GSM	7/7	36 - 69	56.5	-
17. S - SV	6/7	27 - 57	38.0	-
18. S - SM	6/7	27 - 57	53.0	-
19. SV - SM	7/7	36 - 69	33.5	+
20. GS - GSV	7/11	81 - 139	114.5	-
21. GS - GSM	7/10	42 - 84	52.5	-
22. GSV - GSM	7/11	44 - 89	60.0	-
23. S - G	6/7	27 - 57	37.0	-

Tabelle XXIII

Statistische Berechnungen zu den Veränderungen
der Zeit bis zum Erreichen der Maximalamplitude m_e

Vergleichs- paare	$n_{1/2}$	Vertrauens- grenzen	T_1	signifikante Differenz
1. K - G	7/8	38 - 74	63.0	-
2. S - SS	6/10	32 - 70	41.0	-
3. SV - GSV	7/11	44 - 89	64.5	-
4. SM - GSM	7/7	36 - 69	33.5	+
5. V - GV	5/5	17 - 38	28.5	-
6. M - GM	6/7	27 - 57	22.0	+
7. K - V	5/8	21 - 49	51.0	+
8. G - GV	5/7	20 - 45	41.5	-
9. K - M	6/8	29 - 61	49.5	-
10. G - GM	7/7	36 - 69	74.5	+
11. K - S	6/8	29 - 61	50.0	-
12. G - GS	7/10	42 - 84	48.5	-
13. K - SV	7/8	38 - 74	61.0	-
14. G - GSV	7/11	44 - 89	68.0	-
15. K - SM	7/8	38 - 74	38.0	+
16. G - GSM	7/7	36 - 69	55.0	-
17. S - SV	6/7	27 - 57	39.0	-
18. S - SM	6/7	27 - 57	57.0	+
19. SV - SM	7/7	36 - 69	32.5	+
20. GS - GSV	10/11	81 - 139	15.7	-
21. GS - GSM	7/10	42 - 84	53.5	-
22. GSV - GSM	7/11	44 - 89	75.0	-
23. S - G	6/7	27 - 57	39.5	-

Tabelle XXIV

Statistische Berechnungen zu den
Hitzeibrin - Veränderungen

Vergleichs- paare	$n_{1/2}$	Vertrauens- grenzen	T_1	signifikante Differenz
1. K - G	6/6	26 - 52	21.0	+
2. S - GS	8/8	49 - 87	41.0	+
3. SV - GSV	8/8	49 - 87	44.0	+
4. SM - GSM	7/9	40 - 79	71.0	-
5. V - GV	7/7	36 - 69	33.5	+
6. M - GM	7/8	38 - 74	89.0	+
7. K - V	6/7	27 - 57	61.0	+
8. G - GV	6/7	27 - 57	63.0	+
9. K - M	6/7	27 - 57	44.0	-
10. G - GM	6/8	29 - 61	45.0	-
11. K - S	6/8	29 - 61	62.0	+
12. G - GS	6/8	29 - 61	69.0	+
13. K - SV	6/8	29 - 61	65.5	+
14. G - GSV	6/8	29 - 61	66.5	+
15. K - SM	6/9	31 - 65	75.0	+
16. G - GSM	6/7	27 - 57	57.5	+
17. S - SV	8/8	49 - 87	66.0	-
18. S - SM	8/9	51 - 93	69.0	-
19. SV - SM	8/9	51 - 93	83.0	-
20. GS - GSV	8/8	49 - 87	60.5	-
21. GS - GSM	7/8	38 - 74	56.0	-
22. GSV - GSM	7/8	38 - 74	52.0	-
23. S - G	6/8	29 - 61	69.0	+

Tabelle XXV

Statistische Berechnungen zu den Überlebenszeiten

$$n_{1/2} = 20/20$$

Vertrauensgrenzen bei 2 = 0.05: 337 - 438

Vergleichspaare der Tiergruppen	T_1	Signifikante Differenz
1. S - GS	311.5	+
2. SV - GSV	319.5	+
3. SM - GSM	289.0	+
4. S - SV	392.5	-
5. S - SM	324.0	+
6. SV - SM	315.0	+
7. GS - GSV	370.5	-
8. GS - GSM	286.5	+
9. GSV - GSM	306.5	+

Tabelle XXVI

Zusammenstellung der errechneten Mittelwerte

(ohne Reaktionszeit r, Gerinnselbildungszeit k und die Zeit bis zum Erreichen von m_e)

Tier- gr.	PFL		AFL		TEG		HITZE- FIBRIN		ÜBERLEBENS- ZEIT	
	min	%	min	%	m_e	%	mg%	%	min	%
K	7.38	100	6.74	100	216	100	293	100	-	-
S	9.12	76.2	7.09	105.2	185	85.6	199	67.9	37.15	100
SV	9.19	75.5	7.62	113.0	181	83.8	196	66.9	38.75	104.3
SM	9.07	77.1	-	-	173	80.1	184	62.8	45.2	121.66
G	10.79	53.8	8.89	131.9	290	134.4	476	162.4	-	-
GS	12.96	24.4	14.03	208.2	172	79.6	266	90.7	45.55	122.61 (100)+
GSV	12.53	30.2	11.54	171.2	185	85.6	294	100.3	45.35	122.01 (99.56)
GSM	10.72	54.8	-	-	222	102.8	268	91.5	54.7	147.24 (120.0)+
V	7.91	92.8	6.90	102.4	242	112.0	184	62.8	-	-
M	7.87	94.0	-	-	285	131.9	277	94.5	-	-
GV	10.79	53.8	8.95	132.8	338	156.5	298	101.7	-	-
GM	11.21	48.0	-	-	255	118.1	436	148.8	-	-

()+ Die Werte in Klammern sind berechnet, wenn die Überlebenszeit in GS gleich 100 % gesetzt wird.

G : LITERATURVERZEICHNIS

ALEXANDER, B., MEYERS, I. und KENNY, J.: Blood coagulation in pregnancy. New Engl. J. Med. 254 (1956) 358

AMRIS, C.J.: Inhibition of Thromboplastic activity by Trasylol. Scand.J.Haemat. 4 (1967) 3-10

ASTRUP, T. und MÜLLERTZ, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch. Biochem. 40 (1952) 346.

ASTRUP, T. und ALBRECHTSEN, O.K.: Estimation of the plasminogen activator and the trypsin inhibitor in animal and human tissues. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 9 (1957) 223-243.

ASTRUP, T.: Fibrinolysis, a fundamental process in Physiology. 8th Congr. Europ. Soc. Haematol., Vienna 1961 In: Proc. Europ. Soc. Haematol., II, paper no. 439. Karger, Basel 1962.

ASTRUP, T. und BULUK, K.: Thromboplastic and fibrinolytic activities in vessels of animals. Circ. Res. 8 (1963) 253.

ASTRUP, T.: Biologie des Plasmins. In: W. KUNZER, G. WINCKELMANN, Ch. WALTER (Herausg.): Biologie des Plasmins, Purpura Schönlein-Henoch, Erythrozytäre Gerinnungssktivität (Schattauer, Stuttgart 1967).

BACK, N., WILKENS, H., MUNSON, A.E. und STEGER, R.: Trasylol in Experimental Shock States. In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie I, F.K. Schattauer Stuttgart 1966.

BACK, N.: Fibrinolysin system and vasoactive kinins. Fed. Proc. 25, 1 (Jan./Feb. 1966).

BECK, E., SCHMUTZLER, R., DUCKERT, F.: Inhibition of fibrinolysis fibrinogenolysis in man: Comparison of epsilon-amino-caproic acid and kallikrein-inhibitor. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart) X (1963) 106-119.

BELLER, F.K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangerschaft und beim Neugeborenen. J.A. Barth, Leipzig 1957.

BIEZENSKI, J.J. und MOORE, H.C.O.: Fibrinolysis in normal pregnancy. J.Clin. Pathol. 11 (1958) 306.

BIEZENSKI, J.J.: Antifibrinolytic activity in normal pregnancy. J. Clin. Pathol. 13 (1960) 220.

BRAKMAN, P.: The fibrinolytic system in human blood during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol. 94, No.1 (1966) 14-20.

CLIFFTON, E.E. und MOOTSE, Gerda: Species variations in fibrinolytic activity. 15. Annual Symposium on Blood 20./21.1.67. Ref. in Thromb. Diath. Haem. Vol XVIII, No. 1/2 (1967) p.291.

CLUMBURIDZE, E.Sh.: Some incidences of the blood coagulation and anticoagulation system in women during pregnancy, labor and post partum. (Engl. Zus.fassung). Akus. i. Ginek 42, Nr.7 (1966) 48.

COLMANT, A.E.: Zerebrale Hypoxie. Thieme, Stuttgart 1965

DEUTSCH, E.: Gerinnungsphysiologie. In: NAEGELI, T., MATIS, P. et al.: Die thromboembolischen Erkrankungen. S. 73-139, Stuttgart, Schattauer (1960), 2. Auflage.

DINIZ, C.R. und CARVALHO, I.F.: A micromethod for determination of bradykininogen under several conditions. Ann. N.Y. Acad. Sci. 104 (1963) 77.

EDERY, H. und LEWIS, G.P.: Physiol. (London) 169 (1963) 568.

EDERY, H. und LEWIS, G.P.: Zit. nach V. EISEN: Fibrinolysis and formation of biologically active polypeptides. Brit. Med. Bull. 20 (1964) 205.

EICHENBERGER, E.: Zit. Nach STAMM, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. S. Karger, Basel/New York 1962.

EISEN, V.: Kinin formation and fibrinolysis in human plasma. J. Physiol. (London) 166, May 1963, 514-529.

ELSNER, P.: Fibrinolyse in Schwangerschaft und Geburt. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 6, (1957), Fasc.16.

FARRIS, E. und GRIFFITH, J.Q.: The rat in laboratory investigation. Hafner publishing Company, N.Y. 1962.

GELIN, L.E.: Hämotorheologische Veränderungen bei Trauma. In: K. HORATZ und R. FREY (herausg.): Schock und Plasmaexpander (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1964).

GILLMANN, Th., NAIDOO, S.S. und HATHORN, M.: Plasma fibrinogen activity in pregnancy. Lancet II (1959) 70-71.

GREEF, K.: Der Kininogengehalt des Plasmas beim experimentellen Schock. In Neue Aspekte der Trasylol-Therapie I, F.K. Schattauer, Stuttgart, 1966.

HABERMANN, E.: Fortschritte auf dem Gebiet der Plasmaprobleme. Verh. dt. Pharm. Ges., 27. Tagung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 245 (1962) 230.

HABERMANN, E.: Mechanismus der Kininbildung. In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie I, S.126, F.K. Schattauer, Stuttgart, 1966.

HABERMANN, E.: Probleme der Pathophysiologie des Kininsystems. Symposium über die klinische Bedeutung der Gefäß- und Kreislaufwirkung von Trasylol. München, 11.11.1968.

HABERLAND, G.L. und MATIS, P.: Trasylol, ein Proteasen-inhibitor bei chirurgischen und internen Indikationen. Med. Welt 18 (N.F.) (1967) 1367.

HALBERSTADT, E.: Zur Frage der postpartualen Hämostase. Habil.Schrift, Frankfurt 1968.

HALBERSTADT, E., BREHM, H., WÜST, L., LÜTERS, I. und KOLIMAR, I.: Zur Frage eines erhöhten Thromboserisikos bei Kurz- und Langzeittherapie mit oralen Ovulationshemmern. Med. Welt 19, (N.F.) 806, 1968.

HARTERT, H.: Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorganges. Z.ges.exp. Med. 117 (1951) 189.

HOLEMANS, R. und ROBERTS, H.R.: Hageman factor and in vivo activation of fibrinolysis. J. Lab. Clin. Med. 64, (1964) 778.

HUKE, W.: Studien zur Blutgerinnung und Fibrinolyse sub partu. Inauguraldissertaion München 1966.

JÜRGENS, J. und BELLER, F.K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959.

KALLER, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkungsdauer und Elimination von Trasylol. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 246 (1963) 92.

KAUR, G. und DHALL, S.R.: Fibrinogen estimation in normal pregnancy and obstetric disorders. J. Obstet. Gynaecol. India 15 (1965) 23.

KNISELEY, M.H.: Intravascular erythrocyte aggregation (blood sludge). Handbook of Physiology, Sect.2 (Circulation), 3 (1965) 2249.

KWAAN, H.C. und ASTRUP, T.: Fibrinolytic Activity of Vascular Endothelium. Thromb. Diath. Haemorrh. Vol. XVIII No. 1/2 (1967) 296.

LADEWIG, P.: Über eine einfache und vielseitige Bindegewebsfärbung (Modifikation der Mallory-Heidenhainschen Methode). Z. Wiss'sch. Mikroskop. u. mikroskop. Technik 55 (1938) 215.

LASCH, H.G., MECHELKE, K., NUSSER, E. und DACUD, F.: Der Einfluß der Fibrinolyse auf den Verlauf des hämorrhagischen Schocks. Klin. W'schr. 39 (1961) 1137.

LASCH, H.G.: Blutgerinnung im Schock. 7. Internat. Kongr. f. Inn. Med. 5.-8.9.1962 München. Thieme Stuttgart (1963) 447.

LASCH, H.G.: Chorionamnionitis und septischer Abort - Pathophysiologie und Endotoxinschock. 135. Tagg. Mittelrhein. Ges. Gynäk. Geburtsh. Heidelberg 1967.

LENDRUM, A.C.: Histological Appearances of Fibrin. In: F.B. HUNTER, F.KOLLER, E. BECK (Herausg.) Fibrinogen and Fibrin. Turnover of Clotting Factors. F.K. Schattauer Stuttgart

LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie. (Thieme Stuttgart 1959).

LUDWIG, H.: Hämostaseologische Untersuchungsmethoden. In: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. II: Pädiatrische Diagnostik, Springer Berlin/Göttingen/ Heidelberg 1965 535.

LUDWIG, H.: Mikrozirkulationsstörungen und Diapedeseblutungen im fetalen Gehirn bei Hypoxie. Karger Basel/ New York 1968.

LUDWIG, H.: Diskussion zu Krebs und Blutgerinnung. In: E. DEUTSCH, M. FISCHER, K. LECHNER (Herausg.) Fibrinstabilisierender Faktor, Struktur des Blutgerinnsels, Krebs und Blutgerinnung. F.K. Schattauer Stuttgart 1968.

LUDWIG, H.: Trasylol bei hyperfibrinolytischen Zuständen. 86. Tgg. d. dt. Ges. f. Chir. 9./12. April 1961. Verh. Bericht im Druck.

MARBET, R.: Einfache Methoden zur Untersuchung von Fibrinolyse-Problemen. Röntgen-Lab. Praxis 3 (1958) 43.

MARGOLIS, J.: Zit. nach E. HABERMANN: Mechanismus der Kininbildung. In: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie. Bericht über eine internationales Symposium in Große Ledder 29./30.3. 1965. F.K. Schattauer Stuttgart.

MARX, R.; CLEMENTE, P., WERLE, E., APPEL, W.: Zum Problem eines Antidotes in der internen Thrombotherapie mit Fibrinolytika. Blut 5 (1959) 367-375.

MARX, R., CLEMENTE, P., WERLE, E. und APPEL, W.: Über die Wirkung von Proteinase-Inhibitor-Präparaten (Leber- und Parotisinhibitor) auf die extravasale Fibrinolyse, Fibrinogenolyse und Blutgerinnungskonstanten im Menschenblut. Blut 9 (1963) 164.

MARX, R., WEINZIERL, M., SCHWICK, G. und STORIKO, K.: Zum Nachweis von Fibrinospaltprodukten bei verschiedenen inneren Erkrankungen und im Menstrualblut. IX. Congr. Europ. Soc. Hematol., Lissabon, 1963. pp. (Karger Basel/ New York 1964).

MARX, R.: Kallikreininhibitoren als Gerinnungshemmstoffe. In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 2. F.K. Schattauer Stuttgart - New York, 1968.

MEYER, A. und WERLE, E.: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas. In: K. HEINKEL und H. SCHÖN (Herausg.), Schattauer Stuttgart (1964) 229.

NAIDOO, S.S., HATHORN, M., GILLMAN, Th.: Fibrinolytic and antifibrinolytic activity in pregnancy. J. Clin. Pathol. 13 (1960) 224.

NIESERT, H.W.: Zur Spontanfibrinolyse unter der Geburt. Geburtsh. Frauenheilk. 18 (1958) 436.

NIESERT, H.W.: Untersuchungen über die Gerinnungsfähigkeit des Blutes unter der Geburt. Geburtsh. Frauenheilk. 16 (1956) 862.

NILSEN, P.A.: The mechanism of hypofibrinogenäemia in praemature separation of the normally implanted placenta. Act. Obstet. Gynecol. Scand. 42, Suppl. 2 (1963) 1-96.

NILSSON, I.M., PANDOLFI, E., ROBERTSON, B. und ISAGSON, S.: Fibrinolytic activity of human veins. Lancet II (1967) 7507.

OLSSON, P., NORDSTRÖM, S.: The significance of post-operative variation in antithrombins. Thoraxchirurgie 12 (1964) 176-180.

PHILLIPS, L.L. und SCRODELIS, V.: The fibrinolytic enzyme system in normal, hemorrhagic and disease states. J. Clin. Invest. 37 (1958) 965

PHILLIPS, L.L.: Etiology of afibrinogenemia: Fibrinogenolytic and fibrinolytic phenomena. Ann. N.Y. Acad. Sci. 75/II (1959) 676.

PISCHINGER, .: Nach ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik, 16. Auflage, R. Oldenbourg München, 1968.

PORAI-KOSMITS, K.V.: The influence of course of pregnancy and labour practice. (Engl. Zus.Fass.) Akus. i. Ginek. 41 No.1, (1965) 50.

RAUSCHECKER, H.: Häufigkeit und Verlauf thromboembolischer Komplikationen post partum. Inaug. Diss. München 1966.

REMBERGER, K.: Blutgerinnungsstudien an Ratten vor und während der Tragzeit. Inaug. Diss. München 1967.

RICKER, G.: Pathologie und Naturwissenschaft. (Springer, Berlin 1924).

ROCHA e SILVA, M. und ANTONIO, A.: Release of bradykinin and the mechanism of production of a "thermic edema" (45°C) in the rats paw. Med. Exp. 3 (1960) 371.

RODRIGUEZ-ERDMANN, F. und JASCH, H.G.: Quantitative und qualitative Störungen der Thrombozyten nach Injektion hochmolekularer Polymerer. Thrombos. Diathes. haemorrh. Stuttg. 5 (1961) 518.

ROHEN, J.W., CASTENHOLZ, A.: Morphologische Grundlagen der Zirkulation und Permeabilität im Bereich der Endstrombahn. In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 3 (1969) S. 1-19.

ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik, 16. Auflage, R. Oldenbourg München 1968.

RUCH, D.: Häufigkeit und Verlauf thromboembolischer Komplikationen in Geburtshilfe und Gynäkologie. Inaug. Diss. München, 1968.

RUNGE, H. und HARTERT, I.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. F.K. Schattauer, Stuttgart 1957.

SCHLEMMER, H.: Die Stabilisierung des fibrinolytischen Systems mit einem Fibrinolyse-Inhibitor. Experimentelle Untersuchungen an trächtigen Kaninchen. Inaug. Diss. München 1968.

SCHNEIDER, M.: Zur Pathophysiologie des Schocks. In: K. HORATZ und R. FREY (Herausg.): Schock und Plasmaexpander (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1964).

SCHULZ, F.W.: Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchymschäden (volumetrische Fibrinbestimmung). Acta hepatol. 3/I (1955) 306-310.

SCHWAB, H.: Diskussionsbemerkung. In: RUNGE, H. und HARTERT, I.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. Stuttgart (1957) S. 77-79

SHAPER, A.G., MACINTOSH, D.M. und KYORR, J.: Fibrinolytic activity in pregnancy during parturition and in the puerperium. Lancet II, (1966), 874-876.

SLONSKY, R.: Die Blutgerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. J.A. Barth. Leipzig 1963.

STAMM, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. S. Karger Basel, 1962.

TALBERT, L.M. und LANGDELL, R.D.: Formal values of certain factors in the blood clotting mechanism in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 90 (1964) 44.

TODD, A.S.: Fibrinolysis autographs. Nature 181 (1958) 495.

TODD, A.S.: The histological localization of fibrinolysin activator. J. Path. Bact. 78 (1959) 281.

TODD, A.S.: Localization of fibrinolytic activity in tissues. Brit. med. Bull. 20 (1964) 210.

TODD, M.E., THOMPSON, J.H. jr., BOWIE, E.J.W. und OWEN, Ch.A. jr.: Changes in blood coagulation during pregnancy. Mayo Clin. Proc. 40 (1965) 370.

VOGEL, R., TRAUTSCHOLD, I., WERLE, E.: Natürliche Proteasen-Inhibitoren. Biochemie und Klinik. Thieme, Stuttgart 1966.

VOGT, W.: Zit. Nach E. HABERMANN: Mechanismus der Kininbildung. In: Neue Aspekte der Thrombolys Therapie 1. F.K. Schattauer, Stuttgart 1966.

WERLE, E.: Plasmakinine. Münch. med. Wschr. 105 (1963) 2486.

WERLE, E. und TRAUTSCHOLD, I.: Bestimmung des Kallikrein-Inaktivators "Trasylol" im Blut und in Organen und seine Verteilung nach Injektionen. Münch. med. Wschr. 103 (1961) 773.

WIGGERS, C.J.: Physiology of shock. New York: Commonwealth Found. 1950.

WITTE, S.: Indikationen und praktische Ausführung der fibrinolytischen Behandlung mit Streptokinase. In: Behringwerk Mitteilungen: Thrombolyse-Therapie mit Streptokinase Heft 44 (1964) 33.

WITTE, S. und DIRNBERGER, P.: Die Bestimmung der Profilinolysinzeit. Klin. Wschr. 32 (1954) 133-136.

Mein aufrichtiger Dank gebührt Herrn Privatdozent
Dr. med. Hans Ludwig für die Überlassung des Themas
und seine jederzeit freundliche Unterstützung bei der
Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. R. Kaiser bin ich für die Über-
nahme des Korreferats zu Dank verpflichtet.

L E B E N S L A U F

Am 9.12.1939 wurde ich als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Fritz Tauber und seiner Frau Elisabeth, geb. Ketterl in München geboren. Von 1945 bis 1950 besuchte ich in Oberau bei Garmisch die Volksschule, danach das humanistische Wilhelmsgymnasium in München, wo ich im Juli 1959 die Reifeprüfung ablegte. Von Oktober 1959 bis März 1961 leistete ich den Grundwehrdienst ab. Im Sommersemester 1961 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München. Dort legte ich die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung ab. Während des gesamten klinischen Studiums - mit Ausnahme des 2.klinischen Semesters im Sommersemester 1964 in Würzburg - war ich an der Universität München immatrikuliert, wo ich im Dezember 1966 die ärztliche Prüfung bestand.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der I.Universitäts-Frauenklinik in München, am Städtischen Krankenhaus München-Schwabing, im Krankenhaus Seefeld/Obb. und in einer Landpraxis im Kanton Aargau der Schweiz.

Am 5.Mai 1969 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Zur Zeit bin ich in einer Allgemeinpraxis in München als Vertreter tätig.

Seit März 1966 bin ich verheiratet und mittlerweile Vater zweier Buben.

